

# LES HEPATITES PROLONGEES ET CHRONIQUES .

ESSAI DE CLASSIFICATION

ETUDE DES FACTEURS DU PRONOSTIC A  
A PROPOS DE 100 CAS .

THESE

pour le Doctorat en Médecine

( Diplôme d'Etat )

présentée et soutenue publiquement 30 Septembre 1975

par

**Michel NADRIGNY**

Interne des Hôpitaux

JURY

M.M A . RIBET

Président

J.P. PASCAL

J.L. RUMEAU

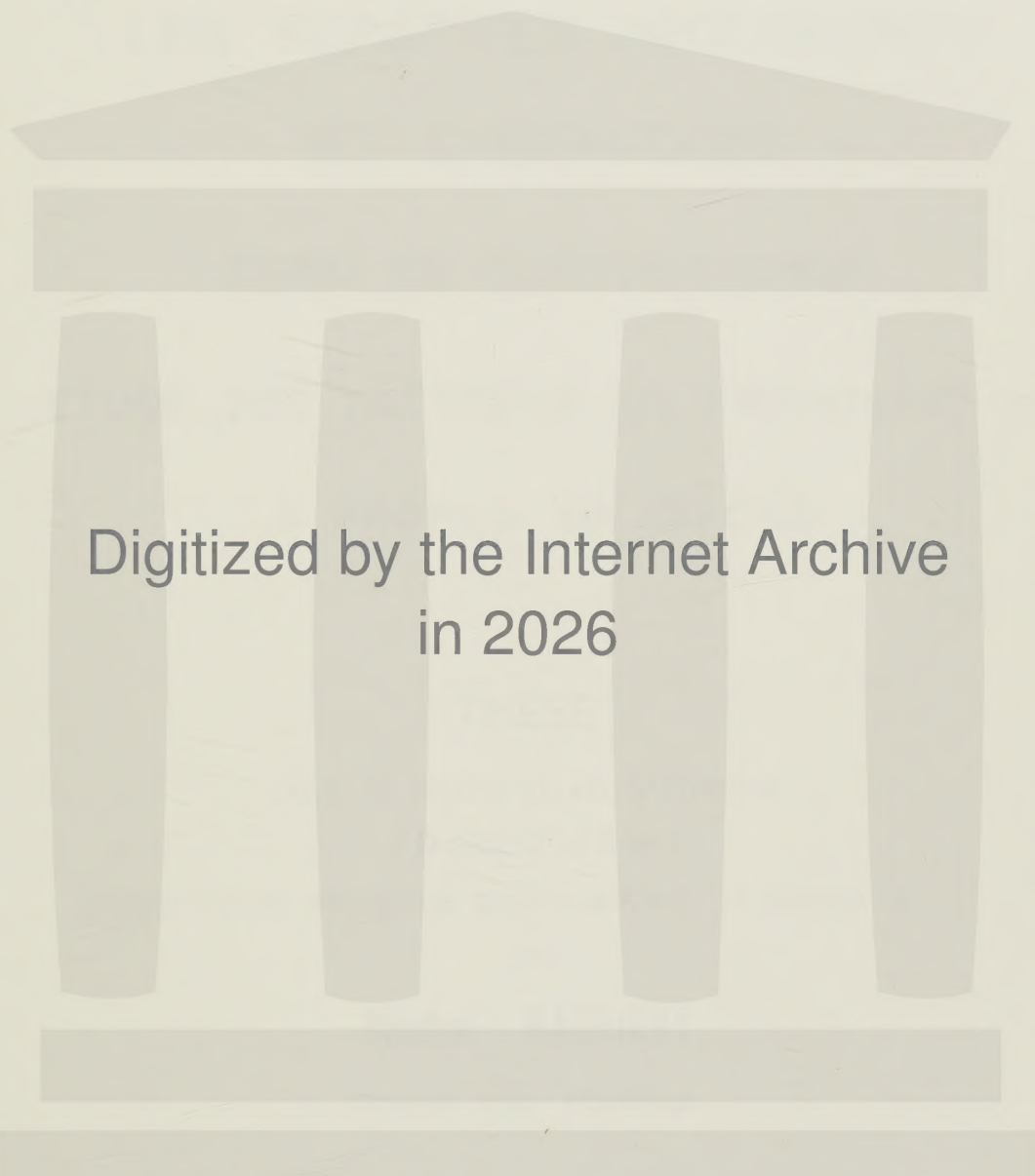
J . FREXINOS

M . DUFFAUT

} Assesseurs

Suppléant





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41546613\\_0002](https://archive.org/details/IA41546613_0002)



# LES HEPATITES PROLONGEES ET CHRONIQUES .

ESSAI DE CLASSIFICATION

ETUDE DES FACTEURS DU PRONOSTIC A  
A PROPOS DE 100 CAS .

## THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

( Diplôme d'Etat )

présentée et soutenue publiquement 30 Septembre 1975

par

**Michel NADRIGNY**

Interne des Hôpitaux

## JURY

|               |              |
|---------------|--------------|
| M.M A . RIBET | Président    |
| J.P. PASCAL   | } Assesseurs |
| J.L. RUMEAU   |              |
| J . FREXINOS  |              |
| M . DUFFAUT   | Suppléant    |

UNIVERSITY OF LEIDEN  
LIBRARY

LES HEPATITES CHRONIQUES  
ET CHRONIQUES  
ESSAI DE CLASSIFICATION  
ETUDE DES FACTEURS DU RISK  
A PROPOS DE 200 CAS



UNIVERSITY OF LEIDEN  
LIBRARY

# UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, Route de Narbonne - 31077 TOULOUSE CEDEX

Président de l'Université  
1er Vice-Président  
2ème Vice-Président  
3ème Vice-Président Etudiant

M. LARENG  
M. MATHIS  
M. MARTIN  
Mlle RIVEMALE

## TABLEAU DU PERSONNEL DES FACULTES DE MEDECINE GROUPEES DANS L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

### HONORARIAT

Doyen honoraire  
Doyen honoraire  
Doyen honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire

M. CALVET  
M. BRUSTIER  
M. LAZORTHES  
M. VALLOIS  
M. TAPIE  
M. DELAS  
M. RISER  
M. BUGNARD  
M. VINCENT  
M. MOREL  
M. BOUISSET

Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire  
Professeur honoraire

M. CALMETTES  
M. THOMAS  
M. LAGROT  
M. DESFORGES-MERIEL  
M. FABRE P.  
M. JAHIER  
M. SENDRAIL  
M. PONS  
M. SOREL  
M. PLANQUES  
M. MARQUES

### FACULTE DE MEDECINE DE PURPAN

Doyen : M. BOLLINELLI

#### PROFESSEURS TITULAIRES

|                 |                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------|
| M. ARMENGAUD    | Clinique des Maladies Infectieuses              |
| M. AUVERGNAT    | Biophysique Médicale A                          |
| M. BAISET       | Physiologie Appliquée et Pharmacologie          |
| M. BAZEX        | Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques |
| M. BASTIDE      | Anatomie                                        |
| M. BEC          | Ophthalmologie                                  |
| M. BESSOU       | Physiologie                                     |
| M. BOULARD      | Pathologie Générale et Médecine Expérimentale   |
| M. BROUSSY J.   | Embryologie Générale                            |
| M. DALOUS       | Clinique Médicale Infantile A                   |
| M. DAMBRIN      | Pathologie Chirurgicale                         |
| M. DARDENNE     | Clinique Médicale et Cardiologique              |
| M. DELAUDE      | Clinique de Pneumo-physiologie                  |
| M. DENARD       | Hydrologie Thérapeutique et Climatologie        |
| M. DUCOS        | Immunologie                                     |
| M. ESPAGNO J.   | Neuro-Chirurgie                                 |
| M. FABRE J.     | Anatomie Pathologique                           |
| M. GADRAT       | Clinique Médicale Sud                           |
| M. GAYRAL       | Psychiatrie d'Adultes                           |
| M. GREZES-RUEFF | Médecine Légale et Médecine du Travail          |

### FACULTE DE MEDECINE DE RANGUEIL

Doyen : M. ENJALBERT

#### PROFESSEURS TITULAIRES

|                 |                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------|
| M. ARLET        | Rhumatologie                                         |
| M. BIERME       | Hématologie                                          |
| M. BIMES        | Histologie                                           |
| M. BOUISSOU     | Anatomie Pathologique                                |
| M. BRU          | Biophysique Médicale B                               |
| M. CADENAT      | Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale |
| M. CALAZEL      | Cardiologie Clinique et Expérimentale                |
| M. CLAUX        | Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale         |
| M. DARNAUD      | Thérapeutique                                        |
| M. DEODATI      | Clinique Ophtalmologique                             |
| M. DOUSTE-BLAZY | Biochimie Médicale                                   |
| M. DUPRE        | Dermato-Vénérologie                                  |
| Mme ENJALBERT   | Bactériologie et Virologie                           |
| M. ENJALBERT    | Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire              |
| M. FICAT        | Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie  |
| M. GEDEON       | Clinique Chirurgicale                                |
| M. GERAUD       | Clinique Neurologique et Psychiatrie                 |
| M. GUILHEM      | Histologie                                           |
| M. JUSKIEWENSKI | Anatomie Appliquée                                   |
| M. LAZORTHES G. | Clinique de Neuro-chirurgie                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>M. GRIMOUD<br/>M. LAPORTE J.<br/>M. LARENG<br/>M. MONNIER<br/>M. MONROZIES<br/>M. PASQUIE<br/>M. PLANEL<br/>M. RASCOL<br/>M. REGNIER<br/>M. RIBAUT<br/>M. RUFFIE R.<br/>M. VALDIGUIE P.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Clinique Chirurgicale et du Cancer<br/>Sémiologie et Clinique Médicale<br/>Anesthésie et Réanimation<br/>Hygiène et Médecine Sociale<br/>Accouchement et Obstétricie Sociale<br/>Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie<br/>Biologie Médicale<br/>Neurologie<br/>Clinique Médicale Infantile B<br/>Pathologie Médicale<br/>Clinique Rhumatologique<br/>Biochimie Médicale</p> | <p>M. LE TALLEC<br/>M. LHEZ<br/>M. MIGUERES<br/>M. MONTASTRUC<br/>M. PONTONNIER A.<br/>M. POULHES<br/>M. ROULLEAU</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Médecine Interne<br/>Cliniques des Maladies des Voies Urinaires<br/>Pneumo-Phtisiologie<br/>Physiologie Appliquée et Pharmacologie<br/>Clinique Obstétricale<br/>Clinique Chirurgicale A et Gynécologie<br/>Electro-radiologie</p> |
| <p>PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)</p> <p>MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)</p> <p>M. ALBAREDE (M.C.A.) Pneumo-Phtisiologie<br/>M. ARBUS (M.C.A.) Médecine Légale et Toxicologie<br/>M. BARTHE (M.C.A.) Pédiatrie<br/>M. BESOMBES (M.C.A.) Physiologie<br/>M. BOLLINELLI (P.S.C.) Pneumo-Phtisiologie<br/>M. CATHALA (M.C.A.) Anesthésiologie<br/>M. COLOMBIES (M.C.A.) Hématologie<br/>M. COMBELLES (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse<br/>M. COMBES (P.S.C.) Radiologie<br/>M. CONTE (M.C.A.) Néphrologie<br/>M. COSTAGLIOLA (P.S.C.) Chirurgie Générale<br/>M. ESCHAPASSE (P.S.C.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire<br/>M. ESTRADÉ (P.S.C.) Cancérologie<br/>M. FABRE Jean (P.S.C.) Anatomie Pathologique<br/>M. FEDOU (P.S.C.) Médecine Interne<br/>M. FOURNIE A. (M.C.A.) Rhumatologie<br/>M. GAILLARD (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire<br/>M. GALINIER (M.C.A.) Médecine Interne<br/>M. GHISOLFI (M.C.A.) Pédiatrie<br/>M. GUIRAUD R. (P.S.C.) Biophysique<br/>M. GUIRAUD-<br/>CHAUMEIL B. (M.C.A.)<br/>M. LACOMME (M.C.A.) O.R.L.<br/>Mme LARENG (P.S.C.) Bactériologie - Virologie<br/>M. LARROUY (P.S.C.) Parasitologie<br/>M. LAZORTHES F. (M.C.A.) Chirurgie Générale<br/>M. MANELFE (M.C.A.) Radiologie<br/>M. PAGES (P.S.C.) Physiologie<br/>M. PASCAL (M.C.A.) Hépto-gastro Entérologie<br/>M. PONTONNIER F. (M.C.A.) Urologie<br/>M. PRIS (M.C.A.) Hématologie, Maladies du Sang (option clinique)<br/>M. PUTOIS (M.C.A.) Radiologie<br/>M. SALVADOR (M.C.A.) Thérapeutique Réanimation - Rééducation<br/>Fonctionnelle et Hydrologie<br/>M. SOLEILHAVOUP (M.C.A.) Histologie, Embryologie, Cytogénétique<br/>M. UTHEZA (P.S.C.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)</p> <p>MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)</p> <p>M. BAYARD (M.C.A.) Endocrinologie<br/>M. BECUE (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse<br/>M. BERNADET (M.C.A.) Cardiologie<br/>M. BES (P.S.C.) Neurologie<br/>M. BOUNHOURS (M.C.A.) Cardiologie<br/>M. CARTON (M.C.A.) Cancérologie<br/>Mme DIDIER (M.C.A.) Bactériologie, Virologie<br/>M. DUFFAUT (M.C.A.) Médecine Interne<br/>M. ESCAT (P.S.C.) Chirurgie Générale<br/>M. FABIE (M.C.A.) Stomatologie<br/>M. FREXINOS (M.C.A.) Hépatologie, Gastro-entérologie<br/>M. GAUBERT (P.S.C.) Chirurgie Infantile<br/>M. GAY (M.C.A.) Orthopédie - Traumatologie et Chirurgie Plastique<br/>M. GERAL (P.S.C.) Physiologie<br/>M. GOUZI (M.C.A.) Chirurgie Générale<br/>M. JOVER (M.C.A.) Pneumo-Phtisiologie<br/>M. LAZORTHES Y. (M.C.A.) Neuro-chirurgie<br/>M. MORON (M.C.A.) Psychiatrie Infantile<br/>M. OHAYON (M.C.A.) Immunologie (option bioclinique)<br/>M. PONTONNIER G. (M.C.A.) Gynécologie, Obstétrique<br/>M. PUEL (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire<br/>M. PUJOL (M.C.A.) Médecine du Travail<br/>M. REGIS (M.C.A.) Biophysique<br/>M. RIBET (P.S.C.) Hépto-gastro Entérologie<br/>M. ROCCHICCIOLI (M.C.A.) Pédiatrie<br/>M. RUMEAU (M.C.A.) Anatomie Pathologique<br/>M. SARRAZIN (P.S.C.) Chirurgie Générale<br/>M. SEGUÉLA (M.C.A.) Parasitologie<br/>M. SUC (P.S.C.) Néphrologie<br/>M. THOUVENOT (M.C.A.) Biochimie<br/>M. VALDIGUIER (P.S.C.) Biochimie<br/>M. VIRENQUE (M.C.A.) Anesthésiologie</p> |                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>AGREGES LIBRES</p> <p>M. GLEIZES<br/>M. SOUQUET</p> <p>Pathologie Expérimentale<br/>Chirurgie Générale</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>AGREGES LIBRES</p> <p>M. ESPAGNO G.<br/>Obstétrique</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>Secrétaire Général de l'Université :</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>M. PRINEAU</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                       |

Liste arrêtée le 20 Mai 1975

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1971)

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

*Monsieur le Professeur A. RIBET*

Professeur de Médecine Générale  
et de Gastro-entérologie,  
Médecin des Hôpitaux.

Nous vous remercions de la confiance  
que vous nous avez accordée dès le début de notre  
Internat.

Nous sommes heureux de compter parmi  
vos élèves et de pouvoir continuer à collaborer avec  
vous.



A NOTRE JURY DE THESE

*Monsieur le Professeur J.P. PASCAL*

Maître de Conférences Agrégé  
d'Hépatogastro-entérologie,  
Médecin des Hôpitaux.

Ce travail dont vous êtes l'instigateur  
et que vous avez dirigé, est l'un des reflets de  
l'esprit scientifique qui vous anime.

Il ne représente qu'une faible partie  
du champ de travail que vous effectuez et que vous  
organisez.



A NOTRE JURY DE THESE

*Monsieur le Professeur J.L. RUMEAU*

Maître de Conférences Agrégé  
d'Anatomie Pathologique,  
Médecin biologiste des Hôpitaux.

Ce travail est le fruit des nombreuses  
heures que vous nous avez consacrées.

Nous vous sommes infiniment reconnaissants  
pour votre gentillesse et la patience que vous avez pu  
nous témoigner.



A NOTRE JURY DE THESE

*Monsieur le Professeur J. FREXINOS*

Maître de Conférences Agrégé  
d'Hépto-gastro-entérologie,  
Médecin des Hôpitaux.

Vous suscitez en nous une profonde  
admiration pour votre patience, votre culture, votre  
travail permanent.

Au cours des stages que nous avons  
effectués avec vous nous avons été touchés par la  
qualité de votre attitude médicale, le dynamisme et  
la sympathie qui vous animent.



A NOTRE JURY DE THESE

*Monsieur le Professeur DUFFAUT*

Maître de Conférences Agrégé de Médecine  
Interne

Médecin des Hôpitaux

Nous avons été touchés au cours de nos  
stages par votre gentillesse, vos qualités humaines,  
aliées à une curiosité intellectuelle permanente.



*Au Docteur R. TOURNUT*

Il nous a aidé de ses conseils tout au long de  
notre Internat.

*Au Docteur P.' SUDUCA*

Il nous a initié à l'endoscopie moderne.

*Au Docteur A. LOUIS .*

Sans lui, toute étude statistique eût été impos-  
sible.

*A nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux.*

*A tous nos camarades de l'Internat.*

*A toute l'équipe du Service de gastro-entérologie.*



## P L A N   G E N E R A L

---

### 1e Partie :

#### Nosologie - Essai de classification

##### I - Les hépatites prolongées

- A - Formes cliniques
- B - Aspects anatomiques
- C - Evolution

##### II - Les hépatites chroniques

- A - Hépatites chroniques persistantes
- B - Hépatites chroniques actives

### 2e Partie :

#### Critères d'appréciation du pronostic

- Evolution des hépatites chroniques
  - Hépatites chroniques persistantes
  - Hépatites chroniques actives

##### I - Le terrain

- A - Age - Sexe
- B - Tares - Maladies associées
- C - Facteurs génétiques.

## II - Les facteurs étiologiques

- A - L'antigène Australia
- B - L'auto-immunité
- C - Autres étiologies

## III - Les facteurs favorisants :

Modalités du traitement à la phase aigue.

- A - Mesures hygiéno-diététiques
- B - La corticothérapie.

## IV - La clinique et le bilan biologique

- A - Mode de début de la maladie
- B - Valeurs pronostiques de la surveillance clinique et biologique après la phase aigue.
- C - Valeur pronostique du bilan immunologique

## V - Valeur pronostique de l'examen histologique

- A - Etude analytique
- B - Corrélation entre groupement lésionnel et évolution lointaine.

## 3e Partie :

### Traitement des hépatites prolongées et chroniques

#### I - Moyens thérapeutiques

- A - Mesures hygiéno-diététiques
- B - Les corticoïdes
- C - Les antimitotiques
- D - Etudes comparées corticoïdes-antimitotiques

E - Traitement combiné - Corticoïdes-antimitotiques

F - Autres traitements.

## II - Indications thérapeutiques

A - Hépatites prolongées

B - Hépatites chroniques persistantes

C - Hépatites chroniques actives.

## 4e Partie :

### Travaux personnels

#### Etude de 100 hépatites prolongées et chroniques

##### I - Présentation des 100 hépatites

A - Critères de sélection

B - Classification

##### II - Evolution et traitement

A - Hépatites prolongées

B - Hépatites chroniques persistantes

C - Hépatites chroniques actives

Discussion.

##### III - Recherche des facteurs pronostiques

#### - Méthodes d'étude.

A - A la phase aigue initiale

B - De 3 à 6 mois

C - Après 1 an d'évolution.



1<sup>e</sup> P A R T I E

N O S O L O G I E

E S S A I   D E   C L A S S I F I C A T I O N

---



## N O S O L O G I E

---

Aborder le chapitre des formes prolongées et chroniques de l'hépatite virale se heurte d'emblée à 2 obstacles importants, qui ont trait à 2 problèmes :

- Un problème de chronologie :

Quand s'achève l'aigu et commence le prolongé ?

Quand apparaît le chronique ?

Il n'est en effet jamais facile de dire, nous le verrons plus loin, quand une hépatite aiguë guérit et quand apparaît une hépatite chronique.

En fait, la chronologie est-elle vraiment importante ? N'existe-t'il pas déjà, au début même, des éléments péjoratifs faisant d'elle une hépatite chronique avant qu'elle ne le soit encore en se fiant aux seuls critères chronologiques ?

Aussi, tant que nous n'avons pas la réponse à cette question, toutes les classifications chronologiques sont dogmatiques.

- Une autre difficulté se réfère à la terminologie actuellement plus simple qu'il y a quelques années encore mais qui laisse persister encore de nombreux synonymes, que nous rappelons ci-dessous.

|                           |                          |                         |   |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| :                         | :                        | :                       | : |
| : Hépatites prolongées    | : Hépatites chroniques   | : Hépatites chroniques: | : |
| :                         | : persistantes           | : actives               | : |
| :                         | :                        | :                       | : |
| : - Prolonged hepatitis   | : - Transaminitis        | : Chronic péri-portal   | : |
| : (WEWALKA)               | : (BROTMAN)              | : hepatitis (POPPER)    | : |
| :                         | :                        | :                       | : |
| : - Persistent hepatitis  | : -Asymptomatic chronic: | :                       | : |
| : (anictérique : WEWALKA) | : hepatitis (LEVINE)     | :                       | : |
| :                         | :                        | :                       | : |
| :                         | : -Chronic portal        | :                       | : |
| :                         | : hepatitis (POPPER)     | :                       | : |
| :                         | :                        | :                       | : |
| :                         | : - Chronic lobulaire    | :                       | : |
| :                         | : hepatitis (POPPER)     | :                       | : |
| :                         | :                        | :                       | : |
| :                         | :                        | :                       | : |

- Un problème de "filiation" :

. Facile quand le clinicien observe la séquence hépatite aiguë - hépatite prolongée - hépatite chronique.

. Mais bien souvent, il se trouve en présence d'une hépatite qui, au moment où il l'examine pour la première fois, a déjà des caractères de chronicité.

. Parfois, même il se trouve d'emblée en présence d'une cirrhose.

## I - LES HEPATITES PROLONGEES

Appelées encore hépatites aiguës persistantes ou ictère catarrhal prolongé plus classiquement.

Sa définition est simple : c'est la persistance, après les délais considérés comme normaux pour la guérison d'une hépatite aiguë, des signes (cliniques et surtout biologiques et histologiques) de l'hépatite aiguë cytolytique.

Par principe, nous excluons l'étude des formes prolongées cholostatiques pures (puisque dans notre thèse nous ne retenons que les hépatites ayant au moins, après 2 mois d'évolution, un taux de transaminases supérieur ou égal à 200 u.).

La grande difficulté est bien sur de fixer leurs limites dans le temps.

- Ceci d'autant que les études qui précisent les délais habituels de l'hépatite aiguë sont rares :

. BOIVIN et FAUVERT 1960 : Sur 115 hépatites virales aiguës 80 % sont guéries en moins de 5 semaines.

. Par contre, sur le plan histologique, les lésions disparaissent plus tardivement, moins de 4 semaines après la fin de l'ictère : (POPPER et SCHAFFNER 1957).

. Pour BOIVIN et FAUVERT, ainsi que pour CACHIN et LAUNOIS, on ne peut parler d'hépatite prolongée qu'en cas de persistance ou de réapparition de l'ictère après la sixième semaine (ce qui serait environ pour 20 % des hépatites).

Mais bien souvent la prolongation peut être simplement cytolytique (ETIENNE 1968) ce qui montre la nécessité de doser les transaminases même en cas de disparition de l'ictère.

Cependant les travaux des Médecins Militaires montrent la fréquence des formes polyphasiques, à différencier des formes prolongées de l'hépatite. (BERENI 1969 : 84 malades ; MAITRE 1963. 155 malades).

Surtout LAVERDANT en 1974, à propos de 700 cas, fait ressortir la fréquence de l'évolution multiphasique de l'hépatite virale : un tiers des malades fera soit un "rebond" des transaminases (35e ou 50e jour) ou 2 "rebonds" le 2e se situant entre le 50e et le 80e jour.

. Pour ces raisons entre autres, avec LAVERDANT, de nombreux autres auteurs fixent ainsi à plus de six semaines le délai de l'hépatite prolongée : GALLAGHER (1962) ; NEEFE (1963) ; Surtout KUNKEL (1947), parmi 350 hépatites aiguës individualise :

83 % de guérison en 3 mois.

14 % de formes prolongées ou à rechutes.

2 à 3 % de formes chroniques.

Des conclusions identiques sont portées par CAROLI (1967); THOMAS et HECHT (1974) et WACKER (1972) qui fixent à 3 mois le délai de guérison de l'hépatite aiguë.

- Ce délai est d'autant plus difficile à établir que la durée d'évolution de l'hépatite virale dépend de plusieurs facteurs.

. L'âge : les travaux récents mettent en évidence la plus grande durée d'évolution chez les personnes âgées (WEWALKA 1974).

A l'inverse, chez l'enfant, on observe habituellement des formes rapidement résolutes.

. L'infection virale : L'hépatite B, avec Antigène Australia est de durée plus longue que l'hépatite A (KRUGMAN 1970).

De même l'importance de l'infection virale pourrait conditionner des hépatites plus sévères et plus longues (FARIA 1972).

. L'absence de repos, par contre, ne semble pas jouer de rôle (REPSHER 1969).

. Le rôle des corticoïdes, de la grossesse et d'autres facteurs sera détaillé plus loin avec les éléments du pronostic.

A - FORMES CLINIQUES DES HEPATITES PROLONGEES

Quoiqu'il en soit, les hépatites prolongées peuvent présenter plusieurs aspects cliniques : (ETIENNE 1968).

- Formes ictériques continues :

Tous les signes cliniques et biologiques, dont l'hypertransaminémie, continuent à évoluer après le délai de guérison de l'hépatite aigue.

L'augmentation des transaminases, pour BERENI (1969), évolue parallèlement à la nécrose hépatocytaire ; Par contre cet avis n'est pas partagé par CACHIN (1964).

La bilirubine et les transaminases diminuent progressivement.

Cette forme est désignée par WEWALKA (1974) sous le terme "prolonged hepatitis".

- Formes ictériques à rechute :

Les rechutes peuvent survenir pendant les 12 mois qui suivent l'hépatite virale.

Au delà, elles posent le problème d'une deuxième hépatite.

- Formes anictériques : Appelées par WEWALKA : "persistent hepatitis".

L'ictère disparaît dans les délais habitués (s'il s'agissait bien entendu d'une hépatite ictérigène).

Il ne persiste que des perturbations purement biologiques, les mêmes (sauf l'hyperbilirubinémie) que dans la première forme :

. Augmentation des transaminases, en général moindre que lors de la poussée aigue.

. Hypergammaglobulinémie le plus souvent modérée.

## B - ASPECTS ANATOMIQUES

### 1) La laparoscopie

L'aspect du foie est identique à celui de l'hépatite aigue : sa couleur est normale, son volume également ou discrètement augmenté, on note parfois une discrète capsulite.

### 2) L'histologie

Les aspects histologiques sont identiques à ceux de l'hépatite virale aigue (PIANTE 1970, ETIENNE 1968) :

- D'une part, il existe des lésions des hépatocytes : gonflement, clarification et au maximum nécrose cellulaire. Ces lésions sont parcelaires, touchant des plages limitées du parenchyme, les hépatocytes voisins sont normaux et ont un aspect régénératif.
- On constate ainsi dans les espaces portes et à leur voisinage, des infiltrats de cellules rondes.  
Enfin, l'hypertrophie et la mobilisation des cellules de Kupffer est habituelle.
- Par contre, il n'existe pas de développement anormal du tissu conjonctif, en particulier au niveau des espaces portes.

Ces lésions histologiques seraient sans lien évident avec les perturbations biologiques (ETIENNE) : en particulier, même après guérison de l'hépatite aigue, ces lésions histologiques persisteraient dans un tiers des cas après 3 mois.

En fait, l'aspect histologique des hépatites prolongées peut poser des problèmes diagnostiques importants.

Une des plus grandes difficultés est de ne pas les confondre avec une hépatite chronique en poussée évolutive, qui pourrait présenter, à côté des stigmates histologiques de la chronicité, des lésions d'hépatite aigue (BIANCHI 1971, CHRISTOFFERSEN 1974).

En fait, en cas d'hépatite chronique, les lésions portales sont plus importantes, la prolifération du tissu conjonctif plus marquée.

Dans le schéma de BIANCHI, l'hépatite prolongée peut correspondre au "later stage" de l'évolution histologique de l'hépatite virale ; les lésions parenchymateuses déclinent plus rapidement que la réaction mésenchymateuse.

"La flèche 1" indique à ce stade les problèmes diagnostiques :

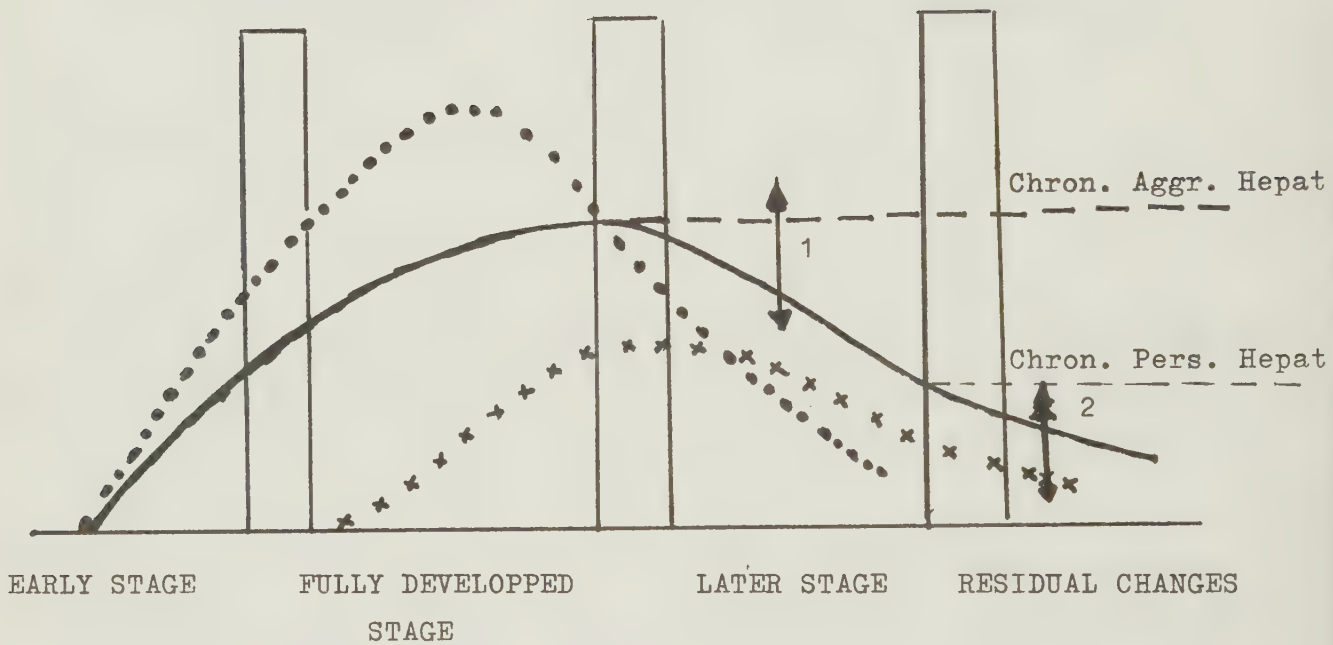
- . Soit stade résolutif d'une hépatite virale.
- . Soit hépatite chronique avec une poussée évolutive aigue.
- . Soit hépatite prolongée, pouvant évoluer vers la chronicité.

Devant ces problèmes diagnostiques difficiles, une question importante se pose :

A partir de quand faut-il proposer une ponction biopsie du foie aux malades.

. Pour LAVERDANT (1974), la P.B.F n'a que peu d'intérêt au 3e mois.

- : Réaction mésenchymateuse  
 ●●●● : Lésions parenchymateuses - Nécrose  
 ×××× : Dépôts ferriques



SCHEMA de BIANCHI (Lancet, 1971)

- 1
- ↑ - Later stage of acute hepatitis
  - Chronic hep. acute exacerbation
  - Unusually long duration
  - ↓ - Possible transition to chronicity

- 2
- ↑ - Residual changes
  - Chronic persistent hepatitis
  - ↓ - Non specific reactive hepatitis

. De même KUNKEL (1947) et WACKER ( 1972) l'estiment utile aux 4e ou 5e mois seulement ; Cette P.B.F devrait être pratiquée au cours d'une laparoscopie pour déceler une éventuelle cirrhose.

Enfin, ces auteurs soulignent qu'il ne faut pas surestimer la chronicité de l'hépatite sur le simple examen histologique, et insistent sur l'importance des confrontations anatomo-cliniques.

|                                        |
|----------------------------------------|
| C - EVOLUTION DES HEPATITES PROLONGEES |
|----------------------------------------|

En fait l'évolution fait, a postériori, le diagnostic d'hépatite prolongée, puisque la guérison survient dans tous les cas.

La guérison complète est cependant assez longue à se dessiner puisqu'elle survient dans un délai maximum de 1 an à 18 mois (NEEFE 1963, GALAMBOS 1964).

## II - LES HEPATITES CHRONIQUES

### PLAN

#### INTRODUCTION

##### A) Les hépatites chroniques persistantes.

- 1) Signes cliniques
- 2) Signes biologiques et immunologiques
- 3) Signes anatomiques
- 4) Diagnostic :
  - Positif
  - Etiologique
  - Différentiel

##### B) Les hépatites chroniques actives.

###### 1) Généralités

- a) Fréquence
- b) Le terrain

###### 2) Signes cliniques.

###### 3) Signes biologiques.

- a) Extra-hépatiques
- b) Signes hépatiques

###### 4) Perturbations immunologiques

- (1) Perturbations des gammaglobulines
- (2) Anti-corps communs à d'autres maladies immunologiques
- (3) Anti-corps particuliers aux hépatopathies.

(4) Antigènes caractéristiques aux hépatites

- Antigène Australia
- Antigène de Milan

5) Etude anatomo-pathologique

(1) Laparoscopie

(2) Etude histologique

- Etude analytique des lésions histologiques
  - . Lésions parenchymateuses
  - . Lésions mésenchymateuses
  - . Régénération.
- Etude synthétique, les principaux tableaux anatomiques.
  - . Hépatite chronique agressive
  - . Hépatite subaigue avec "bridging"
  - . Hépatite subaigue avec nécrose multilobulaire.
- Limites de la P.B.F dans les hépatites chroniques actives

6) Diagnostic étiologique des hépatites chroniques actives

(1) Etiologie virale : l'Antigène Australia

- a) Fréquence de l'Ag Au dans les HCA
- b) Place de l'Ag Au dans les hépatites chroniques
- c) Etude en microscopie électronique des sérums contenant l'antigène Australia
- d) Localisation dans le foie de l'Antigène Australia
- f) Dualité de l'antigène et de son anti-corps

f) Sous types antigéniques

g) Etudes quantitatives de l'antigène Australia dans les hépatites chroniques actives.

Pathogénie : Rôle des réponses immunitaires.

a) Immunité humorale : rôle des complexes immuns.

b) Rôle de l'immunité cellulaire.

(2) Etiologie auto-immune

a) Les théories auto-immunes strictes

. La théorie de Mac Kay

. La théorie de Doniach

b) La théorie de l'auto-entretien : Popper

(3) Autres étiologies

- Maladie de Wilson

- **Toxiques**

. Oxyphénisation

. Methyl-Dopa

. Isoniazide

- Déficit en alpha 1 - Antitrypsine.

CONCLUSION

" Chronic hepatitis represents one the most controversial and confusing subjects in hepatology.

Lack of established aetiology and pathogenesis, multiple and misleading terminology and discrepancies between clinical laboratory and histological findings have all contributed to confusion and chaos concerning chronic hepatitis". (Hadziyannis : Chronic Viral Hepatitis : clinics in gastroenterology, 1974, 2, p. 391).

Ce préambule illustre fort bien les difficultés que l'on rencontre quand on veut essayer de faire le point sur les hépatites chroniques.

Parmi ces difficultés, deux viennent immédiatement à l'esprit : les problèmes chronologiques et de classification.

- A partir de quand peut-on parler d'hépatite chronique ?

. Au minimum, 10 semaines pour l'équipe de la Mayo Clinic ( SUMMERSKILL 1968, SOLOWAY 1972).

. Au maximum NEEFE estime qu'une hépatite peut rester prolongée jusqu'à 18 mois.

. Pour la plupart des auteurs, il faut de 6 mois à un an pour porter le diagnostic d'hépatite chronique. Ceci est encore plus difficile à préciser quand on sait que nombre d'hépatites chroniques n'ont pas de début apparent.

- Problèmes de classification et de nomenclature

Le terme d'hépatite chronique prête malheureusement à la plus grande confusion, confusion entretenue par des appellations très diverses.

Récemment, DESMET (1972) a relevé près de 49 termes différents, qui se réfèrent tantôt à des caractéristiques cliniques, tantôt biologiques, immunologiques ou histologiques.

Sans vouloir être exhaustif rappelons ainsi les principales terminologies :

- . KUNKEL et LABBY (1950), découvrent une forme particulière d'hépatite chronique, apparaissant habituellement chez les jeunes femmes, s'associant à des perturbations immunologiques.
- . SAINT et coll. (1953) introduisent les premiers le terme d'hépatite chronique active, afin de rendre compte de l'existence de signes cliniques évoluant parallèlement à l'hépatite.
- . MAC KAY : En 1956, appelle "hépatite lupoïde", les hépatites chroniques associées au phénomène L.E.

Plus tard, le même auteur (1967) écrit "auto-immune hepatitis se référant donc à une pathogénie.

. En fait, la terminologie actuelle se réfère surtout aux lésions histologiques :

Hépatite à plasmocytes (PAGE et GOUD, 1962)

Hépatite folliculaire (KOSOKA, 1967).

Surtout, c'est le congrès Européen des Maladies du foie (DE GROOTE et coll. 1968) qui a précisé la terminologie actuellement la plus utilisée.

Ces auteurs différencient les hépatites chroniques en 2 groupes d'après l'aspect histologique.

- Groupe I : Hépatites chroniques persistantes.

- Groupe II : Hépatites chroniques agressives dont l'activité est modérée (II A) ou prononcée (II B).

Il ne s'agit pas là d'entités séparées, mais de variations d'un même processus pathologique.

## - Critiques de cette classification

Cette classification a été la base de très nombreux travaux publiés depuis 1970, mais pourtant à l'heure actuelle, il faut savoir la critiquer sur plusieurs arguments :

- . L'importance trop grande de "l'agressivité" pour définir l'évolution défavorable a été discutée dans nombre de publications : citons en particulier MISTILIS (1970), THOMAS et CAROLI (1972), RIBET (1972).
- . A côté de l'hépatite chronique agressive, de nombreux auteurs ont introduit la notion d'hépatite subaigue, qui aurait une "agressivité" plus marquée que la simple hépatite chronique agressive. (TISDALE 1963, BOYER 1970, SUMMERSKILL 1974).

C'est ainsi que, pour désigner les hépatites chroniques agressives et subaigues, SUMMERSKILL et coll. (1974) emploient le terme de "Chronic Active Liver Disease".

- Plus grandes enfin que les difficultés liées à la nomenclature, sont celles qui ont trait aux divergences d'ordre sémantique, car elles aboutissent à attribuer à un même terme des significations différentes.

C'est ainsi que l'appellation d'hépatite chronique active, consacrée par la littérature anglo-saxonne est ambiguë ; Il existe 2 façons de l'interpréter. (GRANJON, 1970).

- . Une tendance extensive : Vise à repousser très loin les limites de la maladie. Tels, POPPER, CAROLI, se réfèrent à une lésion hépatique douée d'un certain potentiel évolutif, tant clinique, que biologique ou histologique. Certains vont même jusqu'à englober les cirrhoses dans ce groupe (DEBRAY 1967).
  - . Tendance restrictive : A l'opposé, SHERLOCK, PAOLAGGI, VARAY ont réservé ce terme à une entité particulière, d'allure idiopathique survenant essentiellement chez les femmes jeunes.
-

Dans cette revue de la littérature, nous nous réfèrerons à la classification de DE GROOTE en étudiant les 2 principaux types d'hépatite chronique. L'évolution sera envisagée ultérieurement avec le pronostic.

**A - L'HEPATITE CHRONIQUE PERSISTANTE**

A reçu d'autres appellations :

"Transaminitis" (BROTMAN 1972), "Asymptomatic chronic hepatitis" (LEVINE 1970) ou encore "Chronic portal hepatitis" (POPPER-SCHAFFNER 1971).

En particulier ces 2 derniers auteurs estiment qu'il ne faudrait pas user du terme d'hépatite chronique persistante quand il existe quelques ilots de nécrose focale : dans ce cas, le terme de "Chronic lobular hepatitis" leur semble préférable.

Peu de travaux font état de séries suffisantes et bien suivies ; Hormis la série de BECKER 1970 qui porte sur 20 malades, la plupart des études jusqu'à nos jours semblaient incomplètes (voir tableau).

| : Auteurs      | : Nombre de cas | : Age moyen | : Durée de Surveillance | : |
|----------------|-----------------|-------------|-------------------------|---|
| :              | :               | :           | :                       | : |
| : LEVINE 1970  | : 12            | : 28        | : 1 - 8 ans             | : |
| : BECKER 1970  | : 20            | : 34        | : 1 - 14 ans            | : |
| : PIROTTE 1972 | : 13            | : 39        | : 21 mois               | : |
| :              | :               | :           | :                       | : |
| :              | :               | :           | :                       | : |

Heureusement, un très important travail de SIDI et MICHEL est paru en 1974. Ce travail, qui porte sur 100 malades suivis jusqu'à 12 ans, éclaire d'un jour nouveau cette maladie.

Aussi y emprunterons-nous largement la description de l'hépatite chronique persistante.

Définie - par une hypertransaminémie un an après une hépatite qui a cliniquement guéri

-Par des lésions anatomiques minimales attestées sur au moins 2 biopsies hépatiques (SIDI).

Elle est plus fréquente chez l'adulte jeune (30 ans en moyenne).

### 1) Signes cliniques

Ils sont exceptionnels. La fatigue, alléguée par 30 % des malades, motive le dosage des transaminases, mais le plus souvent le sujet va très bien.

A l'examen, le foie et la rate sont de volumes normaux (SIDI) dans la grande majorité des cas.

En l'absence de signes cliniques, l'hépatite chronique persistante (HCP) s'individualise sur des critères biochimiques.

### 2) Perturbations biochimiques et immunologiques.

Se résument à l'élévation des transaminases :

Bilirubine, protéines, prothrombine et BSP sont exceptionnellement perturbées (SIDI).

### - Transaminases.

Leur élévation chez un sujet en excellent état (ayant eu une hépatite aigüe au moins un an auparavant) permet d'évoquer une H.C.P.

Pour SIDI, l'hypertransaminémie est modérée, préférentielle pour les S.G.P.T. (moyenne = 180 U.K.).

Pour SHERLOCK (1974), l'hypertransaminémie pourrait de même être 4 fois supérieure à la normale. Le profil des T G P a 2 aspects : (SIDI) :

- . Soit élévation en plateau (95 %)
- . Soit oscillante avec des pics (5 %)

- Autres tests biochimiques : La bilirubine est normale sauf pour 6 % de sujets ayant eu un ictère transitoire.

Les autres tests sont normaux, cependant la BSP est anormale dans 20 % des cas (SIDI). Les gammaglobulines sont normales.

- Bilans immunologiques : (En dehors de l'antigène australia).

Les auto-anticorps sont exceptionnels de même que les autres examens immunologiques sont négatifs.

### 3) Signes anatomiques

- Laparoscopie : le foie est normal pour tous les auteurs.

- Signes histologiques :

. D'après DE GROOTE, l'H.C.P est caractérisée par :

- \* une infiltration inflammatoire chronique discrète à prédominance portale, faite de cellules mononuclées, parfois plasmatiques, très inégalement réparties d'un point à l'autre du foie.
- \* une fibrose absente ou modérée, s'étendant à courte distance dans le parenchyme à partir des espaces portes élargis.
- \* une structure lobulaire conservée.
- \* une nécrose hépatique focale, très disséminée ou réduite à quelques corps acidophiles, dispersés dans le lobule.

Des cellules inflammatoires et des cellules de Kupffer peuvent s'accumuler focalement en relation avec les cellules hépatiques lésées.

La nécrose parcellaire ("pièce meal necrosis") est absente ou peu prononcée.

Cette description initiale de DE GROOTE a été retrouvée par la plupart des auteurs qui ont suivi un certain nombre d'HCP (BECKER, LEVINE, PIROTE, SHERLOCK et FOX 1970, BERENI 1969).

- Par contre, SIDI pense que les lésions parenchymateuses sont plus spécifiques que l'infiltrat portal, d'ailleurs inconstant dans sa série.

La lésion la plus souvent retrouvée est l'oedème des cellules hépatiques avec cytoplasme volumineux, pâle.

Par plage, ces hépatocytes oedémateux, juxtaposés les uns aux autres s'ordonnent comme des pavés ("cobblestone appearance").

#### 4) Diagnostic de l'H.C.P.

##### a) Diagnostic positif

Le diagnostic est évoqué par le bilan biologique ; Il est confirmé par l'étude histologique.

Il semble utile surtout de réaliser au moins deux P.B.F séparées par un minimum de 6 mois d'intervalle.

##### b) Diagnostic étiologique

L'H.C.P est essentiellement d'origine virale.

- L'Antigène Australia y est très fréquemment retrouvé :

(DUDIEY 1972, SHERLOCK 1972, WRIGHT 1972, KRUGMAN 1973, SIDI 1974).

- L'H.C.P peut survenir aussi bien dans les suites d'une hépatite virale aigue typique, que d'une hépatite anictérique : Ainsi, quand l'H.C.P est découverte sans qu'il y ait d'antécédents d'hépatite aigue ictérigène, l'étiologie virale peut être méconnue en l'absence d'Antigène Australia (MARTINI, 1974).

### C) Diagnostic différentiel

#### - Les syndromes post-hépatitiques

Ce terme de syndrome post-hépatitique a été le premier noté par CARAVATI en 1944, se basant sur des signes cliniques et fonctionnels : fatigue, douleurs vagues de l'hypochondre droit, ballonnement, et instabilité psychique.

En même temps, l'attention a été attirée sur l'existence parallèle de signes biologiques (POLACK) : hyperbilirubinémie, indirecte surtout ; pour MARTINI, cette hyperbilirubinémie indirecte résiduelle pourrait se voir dans près de 5 à 6 % des cas. Elle ne s'accompagne d'aucun signe d'hémolyse ou d'autre atteinte biologique hépatique (en particulier, il n'y a pas d'hypertransaminémie ce qui différencie ce syndrome de l'hépatite chronique persistante).

#### - Les hépatites chroniques actives

Nous verrons que, dans les cas typiques, tout les oppose, mais il existe des "cas frontières" difficiles à préciser.

B- L'HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE (H.C.A)

("Chronic active liver disease, SOLOWAY 1972)

1 - Généralités

a) Fréquence

La fréquence exacte de l'H.C.A dans les divers pays est mal connue ; La fréquence de transformation des hépatites virales aiguës en chronique varie selon les auteurs et les pays :

15 % en Italie (NACCAROTO, 1972)

10 % au Danemark (NIELSEN 1971)

8 % en Grèce (HADZIYANIS 1971)

En fait ces pourcentages dépendent beaucoup de l'incidence de l'Antigène Australia dans ces pays.

b) Le terrain

- Le sexe

. L'H.C.A la mieux connue, en particulier l'hépatite lupoïde, se voit surtout chez les femmes jeunes.

ALAGILLE (1963) : 80 % des femmes parmi 58 hépatites lupoides.

DEBRAY (1963) : 83 % des femmes parmi 42 hépatites lupoïdes.

De telles proportions sont retrouvées par DEMEUNELAERE (1968) MISTILIS (1970), SHERLOCK (1966), THOMAS (1972).

. D'autres travaux, dont certains par les mêmes auteurs, font ressortir par contre la prédominance masculine : mais il s'agit en fait, nous le verrons plus loin, d'un autre type d'H.C.A : Les H.C.A "virales".

Dans ces H.C.A en effet, HADZIYANNIS (1974) retrouve près de 80 % d'hommes, de même que SHERLOCK (1970).

- L'âge des malades :

Là encore 2 types d'H.C.A s'individualisent nettement.

Dans les H.C.A du type lupoïde, la moyenne d'âge se situe de 20 à 40 ans: (ALAGILLE 1963, DEBRAY 1963, DEMEUNELAERE 1968). SHERLOCK (1968) et SOLOWAY (1972) font remarquer la plus grande fréquence (féminine) à 2 périodes de la vie : de 20 à 29 ans et chez les femmes ménopausées.

Le tableau ci-dessous montre l'importance pour MISTILIS et SOLOWAY de la prédominance féminine de 20 à 40 ans.

|   |   |                          |   |         |   |
|---|---|--------------------------|---|---------|---|
| : | : | MISTILIS                 | : | SOLOWAY | : |
| : | : |                          | : |         | : |
| : | : | Nombre de malades        | : | 86      | : |
| : | : |                          | : | 88      | : |
| : | : | Sexe féminin pourcentage | : | 80 %    | : |
| : | : |                          | : | 71 %    | : |
| : | : | Age de 10 à 30 ans       | : | 50 %    | : |
| : | : |                          | : | 40 %    | : |

. Par contre, dans les H.C.A avec Antigène Australia, la moyenne d'âge est nettement plus élevée, (SHERLOCK 1970, 1974).

## - Facteurs génétiques

Leur existence est prouvée par des différences géographiques. C'est ainsi que l'on note une plus grande fréquence de l'hépatite lupoïde dans les pays Anglo-saxons, fréquence bien plus grande qu'en Europe Centrale. Nous verrons plus loin, avec les éléments du pronostic, d'autres facteurs génétiques prouvant l'existence d'un terrain particulier sur lequel viendrait se greffer une hépatite chronique active.

## 2 - Signes cliniques

Plutôt que d'énumérer la liste très longue de toutes les manifestations cliniques, hépatiques et extra-hépatiques, nous emprunterons largement notre description à celle de THALER (1974).

Les signes cliniques varient avec l'activité de la maladie.

- Les malades sont souvent en bon état général, bien que l'asthénie soit un signe fréquent.
- Ils se plaignent souvent de troubles digestifs fonctionnels (anorexie, météorisme, modifications du transit digestif).
- Les hépatites chroniques d'activité modérée sont généralement anictériques sauf en cas de poussée évolutive, tandis que celles de "plus grande activité" restent toujours ictériques avec là encore des poussées plus importantes.

Les douleurs abdominales sont inconstantes, mais sont parfois sévères revêtant même dans certains cas un caractère chirurgical.

- Les signes extra-hépatiques, en rapport avec une maladie auto-immune, sont fréquemment associés en Australie (MISTILIS 1970), moins fréquents en Amérique et rares en Europe Centrale ; Un facteur génétique a été évoqué pour expliquer ces différences.

Les atteintes sont multiples. Les plus fréquemment remontrées sont :

- . Coliques : colite ulcéreuse
- . Rhumatologiques : arthralgies, arthrites
- . Cutanées : faciès lupique, erythème, dermato - myosite
- . Rénales : glomérulo néphrite au maximum, protéinurie isolée au minimum.
- . Hématologiques : anémie hémolytique, purpura thrombopénique.
- . Parfois, pleurésie, péricardite.

Chez les femmes jeunes, en dehors de toute corticothérapie, l'H.C.A est souvent associée à des manifestations endocriniennes (aménorrhée, acné, faciès cushingoïde, hirsutisme).

La fréquence des signes cliniques retrouvés par SOLOWAY 1972 et MISTILIS (1970) est schématisée dans le tableau ci-dessous

Mais ces 2 auteurs rappellent que même les hépatites chroniques actives les plus sévères peuvent se manifester sans aucun signe clinique.

|                                    | MISTILIS et<br>BLACKBURN (1970)<br>86 MALADES | SOLOWAY (1972)<br>88 MALADES |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
| Femmes                             | 80 %                                          | 71 %                         |
| 10 - 30 ans                        | 50 %                                          | 31 %                         |
| Début aigu                         | 30 %                                          | 55 %                         |
| Asthénie                           | ?                                             | 45 %                         |
| Ictère continu                     | 23 %                                          | ?                            |
| Fièvre                             | ?                                             | 20 %                         |
| Douleurs abdominales               | ?                                             | 48 %                         |
| Aménorrhée                         | 38 %                                          | 89 %                         |
| Acné                               | 21 %                                          | 48 %                         |
| Polyarthralgies                    | 18 %                                          | 30 %                         |
| Hépatomégalie                      | ?                                             | 76 %                         |
| Splénomégalie                      | 50 %                                          | 59 %                         |
| Maladies auto-immunes<br>associées | 48 %                                          | 18 %                         |
| D.E +                              | 15 %                                          | 34 %                         |
|                                    |                                               |                              |

### 3 - Signes biologiques

#### a) Signes extra-hépatiques

##### . La vitesse de sédimentation :

Fréquemment augmentée à des chiffres supérieurs à 80 mn à la 1ère heure (ALAGILLE 1963, DEBRAY 1963).

##### . Des troubles hématologiques sont souvent notés :

Anémie microcytaire (en dehors de toute hémorragie bien sûr), ainsi qu'une leucopénie et une thrombopénie (MACLACHLAN 1965, SHERLOCK 1968, DEBRAY 1963).

Plus récemment, quelques auteurs ont décrit aussi une eosinophilie : PANUSH 1973. Surtout WILLOCX (1961) note une éosinophilie supérieure à 4 % dans la moitié des H.C.A. et supérieure à 10 % dans 9 % des H.C.A.

Cette hyperoesinophilie est due, pour nombre d'auteurs, à des perturbations immunologiques. (PANUSH 1971).

#### b) Perturbations biologiques hépatiques.

- Augmentation de la bilirubine (aux dépens de la bilirubine conjuguée).

En général cette augmentation est modérée (30 à 50 mg de bilirubine).

Dans la série publiée par HADZIYANNIS (45 H.C.A.), 2/3 avaient un taux pratiquement normal en dehors des poussées évolutives.

- Phosphatases alcalines : leur augmentation est modérée (moindre que celle de la bilirubinémie).

- Les transaminases : Elles sont presque toujours élevées avec des pics importants lors des poussées évolutives, mais en dehors de

ces poussées, elles sont parfois normales. C'est dire qu'un taux normal de transaminases ne peut éliminer une H.C.A (ETIENNE 1968, ALBOT 1969), et qu'il faut se fier à l'évolution globale des transaminases dans un délai de temps assez long plus que sur un seul examen.

Pour nombre d'auteurs, à l'inverse des hépatites chroniques persistantes, le taux de T.G.O est supérieur à celui des T.G.P. dans les H.C.A (THALER 1974, CLEMENCON 1969).

Quand aux taux de transaminases, une augmentation isolée des T.G.O, supérieure ou égale à 10 fois le taux normal, sans autres anomalies des examens biologiques, est un des critères du diagnostic de l'H.C.A pour SOLOWAY (1972), (Mais ce n'est pas bien entendu le seul critère).

#### - Augmentation des gamma-globulines.

Elle est constante (SHERLOCK 1974, MISTILIS 1970, HADZIYANNIS 1974) ; Elle est due surtout à une augmentation des Ig G (SCHUHMACHER 1971).

Cependant, FEIZI (1968) a noté de nombreuses exceptions : cette augmentation des Ig G ne serait retrouvée que dans 65 % des cas ; les Ig A sont élevés dans 25 % des H.C.A et les Ig M dans 52 %.

Cette augmentation des gammaglobulines paraît proportionnelle à la gravité de la maladie (ARRIEU 1968).

Fait important, il n'existe généralement pas de bloc beta -gamma comme dans les cirrhoses (ARRIEU).

- Nous ne ferons que citer les tests de floculation car leur perturbation est parallèle à l'hypergammaglobulinémie.
- De même les tests d'insuffisance hépatique ne seront qu'évoqués à ce chapitre : leur perturbation dépend du degré d'évolution vers la cirrhose.

- Les épreuves de traversée hépatique.

. La B.S.P

L'étude des dosages à la 45e minute montrent qu'elle est presque toujours pathologique dans l'H.C.A.

CACHIN 1964 : 17 fois sur 19

MINCOU 1962 : 95 %

MACLACLAN 1965 : toujours pathologique.

Les tests de clearance à la B.S.P ont été bien étudiés par ALBOT (1965) et PIANTE (1970) : ils auraient surtout un intérêt pronostique (ceci sera détaillé plus avant) bien que,

D'une part, une clearance normale ne puisse éliminer l'existence de lésions histologiques : CACHIN 1967, PIROTTE 1965.

D'autre part, l'existence de séquelles fibreuses inactives puisse entraîner un retard d'élimination du colorant et donc faire surestimer les lésions (CACHIN et PERGOLA 1967).

. Autres épreuves :

Certaines sont actuellement délaissées (galactosurie provoquée, hippuricurie provoquée).

Surtout, retenons le test au Rose Bengale dont l'intérêt dans les H.C.A est défendu par HOANCA (1968).

4 - Perturbations immunologiques

De nombreux travaux rendent compte des perturbations immunologiques dans les hépatites chroniques actives. Mais ces travaux sont le témoin autant des difficultés que des progrès dans ce domaine.

En dehors de ceux ayant trait à l'Antigène Australia, ils émanent presque tous d'auteurs Anglo-Saxons :

MAC KAY à Melbourne, WALKER et DONIACH avec S.SHERLOCK à Londres, PARONETTO avec POPPER à New-York, et MIESCHER et MEYER ZUM BUSCHEN-FELDE en Allemagne.

En langue française, il faut noter un numéro de gastro-entérologica Belgica (Juin 1968), les thèses de REMACLE-BONNET à Marseille (1971) et DAMBRIN à Toulouse (1972), et un rapport du 39e Congrès Français de Médecine (BERTRAND et TREPO 1973).

(1) Perturbation des gammaglobulines

Ont été déjà envisagées.

(2) Anti-corps communs à d'autres maladies immunologiques.

- Les fausses réactions de la syphilis.

Sauf pour PARONETTO et POPPER 1964, elles ne sont que rarement retrouvées dans les H.C.A pour la plupart des auteurs; il faut d'ailleurs noter pour expliquer ces réactions la communauté antigénique des anti-corps anti-mitochondries avec certains antigènes de la syphilis (ANDRE).

- Le facteur rhumatoïde

Il s'agit d'un auto-anticorps Ig M, anti-Ig G, observé régulièrement dans la polyarthrite rhumatoïde.

Par immunofluorescence, on a démontré que les cellules mésenchymateuses du foie synthétisent cette antiglobuline dans les H.C.A (BONOMO 1960).

En fait, la présence du facteur rhumatoïde est dénuée de spécificité car elle est retrouvée par le test au latex dans nombre de maladies hépatiques allant de l'hépatite virale simple à l'obstruction extra-hépatique. (COPPO 1966, WALKER 1965).

- Les anti-corps anti-erythrocytaires

. NAKACHE et coll. (1970) : Positifs dans un nombre important d'H.C.A. Ils sont souvent associés à des phénomènes d'allo-immunisation contre les erythrocytes, les leucocytes et les thrombocytes.

. MAC KAY 1965 (12 %) et PANUSH 1973 ont noté des anémies hémolytiques par auto anticorps dans les H.C.A avec positivité du test de Coombs.

- Les anticorps anti-organes : (anti-thyroïde et anti-estomac)

. DONIACH et coll. (1966) les retrouvent dans 15 % d'hépatopathies diverses.

L'anticorps anti-thyroïde est plus intéressant car il est spécifique d'une maladie auto-immune expérimentalement reproductible : la thyroïdite d'Hashimoto , qui peut elle même être exceptionnellement associée à une affection hépatique (DONIACH 1959).

- Anticorps anti-nucléaires (A.C.A.N) et phénomène LE

Les A.C.A.N sont assez souvent positifs dans les H.C.A.

. DONIACH (1966) : positifs dans 56 % des H.C.A

. PARONETTO (1970) : 57 %

. FINLAYSON (1972) : 24 %

. BERTRAND et TREPO (1973) : 24,5 %

Ils sont cependant eux aussi aspecifices et ont été souvent décrits dans toutes les affections hépatiques, y compris les cirrhotiques : (FABER 1965, LEVY 1969, NAKACHE 1970).

En revanche, NORUP (1967) et WALKER (1968) les retrouvent avec une bien plus grande fréquence dans les H.C.A, à condition de ne considérer cependant que les titres supérieurs au 1/20.

Le phénomène LE, dont est responsable le seul anticorps anti-DNP (BERTRAND 1973) ou anti-complexe DNA - protéines, a pour la première fois été décrit dans l'H.C.A par JOSKE en 1955.

L'année suivante, MAC KAY devait en faire la caractéristique d'une entité particulière : l'hépatite lupoïde (1956).

Reprise par BULKLEY et coll. (1970) cette hypothèse paraît contestable à beaucoup, en particulier SOLOWAY et SUMMERSKILL (1972), pour qui le phénomène LE ne représente en rien une maladie différente avec une cause et un pronostic spécifique.

A l'appui de cette thèse, SOLOWAY estime que le phénomène LE n'est qu'une autre manifestation de la dysglobulinémie qui existe dans l'H.C.A.

Ainsi, GOLDEN (1967) a démontré que, in vivo, les Ig G pouvaient induire l'apparition de cellules de Hargraves.

Un autre élément à apporter à l'appui de cette thèse est l'absence de concomitance obligatoire entre la présence de cellules de Hargraves et des taux très élevés d'anticorps anti-nucléaires (A.C.A.N).

Certes les taux généralement les plus élevés d'A.C.A.N se retrouvent dans les H.C.A lupoïdes, mais il peut exister des H.C.A, sans phénomène LE, mais avec des taux très élevés d'A.C.A.N d'une part, d'autre part on a décrit nombre d'hépatites lupoïdes avec cellules LE, mais sans A.C.A.N (DONIACH et WALKER 1972).

Enfin, des auteurs ont même décrit des cellules LE au cours de certaines hépatites chroniques d'étiologie toxique (laxatifs : REYNOLDS 1971), ce qui prouve bien l'absence de spécificité étiologique des cellules de Hargraves dans les hépatites chroniques actives.

#### - Anticorps anti-bactériens et viraux

. HENNING a signalé dans l'H.C.A une augmentation fréquente du taux des antistreptolysines O.

. PROTELL 1971 a découvert un taux élevé d'anticorps anti-salmonella parmi 11 malades sur 40 H.C.A.

. Enfin CLOSS (1971) a décrit ainsi que TRIGER (1972) une augmentation des anticorps contre le virus de la rubéole et le virus ourlien.

Ces perturbations sont évidemment (PROTELL) en rapport avec les désordres immunologiques de la synthèse des globulines.

(3)- Anticorps particuliers aux hépatopathies

Deux anticorps ont un intérêt primordial dans les affections hépatiques :

- L'anticorps anti-muscle lisse (A.M.L), découvert en 1965 par JOHNSON et HOLBORROW, et l'anticorps anti-mitochondrie (A.M.), découvert la même année par WALKER, DONIACH et coll.

La répartition de ces 2 anticorps dans l'H.C.A est résumée dans le tableau ci-dessous, d'après BERTRAND et TREPO 1973.

|                     | A.M.L % | A.M. % |
|---------------------|---------|--------|
| DONIACH 1966        | 67      | 28     |
| PARONETTO 1970      | 85      | 66     |
| FINLAYSON 1972      | 32      | 4      |
| BERTRAND-TREPO 1973 | 42,5    | 16,5   |

- L'anti-muscle lisse :

Pour certains, il est spécifique de l'hépatite chronique active (JOHNSON 1965, WHITTINGHAM 1966).

En fait pour la plupart des auteurs, il est rencontré préférentiellement dans l'H.C.A, mais on a pu le décrire dans la cirrhose biliaire primitive et surtout au cours d'hépatites virales aiguës ou des mononucléoses infectieuses (HOLBORROW 1971).

Fait important, il ne serait jamais présent au cours du lupus.

- L'anticorps anti-mitochondrie :

Il est dirigé contre une lipoprotéine du feuillet interne des mitochondries (BERG 1969).

En fait, il est surtout caractéristique de la cirrhose biliaire primitive.

- Problème des anticorps anti-foie et anti-ductule

. Les anticorps anti-foie :

Leur existence dans l'H.C.A serait d'un grand intérêt car ils viendraient à l'appui des théories auto-immunes.

En fait leur spécificité et leur authenticité a été à plusieurs reprises infirmée (DONIACH 1966).

. Les anticorps anti-ductule :

Décrits en 1964 par PARONETTO et coll., ils ont été retrouvés par immunofluorescence sur des coupes de foie humain chez des malades porteurs d'H.C.A (et de cirrhose biliaire primitive).

Mais ces anticorps manquent par trop de spécificité pour avoir un intérêt pratique dans les H.C.A

#### (4)- Antigènes caractéristiques des hépatites

##### a) L'antigène Australia

Son importance actuelle dans les hépatites chroniques est telle que nous lui consacrerons plus loin un chapitre spécial, quand nous étudierons l'étiologie des hépatites chroniques actives.

##### b) L'antigène de Milan

Il a été décrit pour la première fois par DEL PRETE et coll. (1970) lors d'une épidémie d'hépatite épidémique à courte incubation.

Il s'agit d'une lipoprotéine anormale, thermolabile qui, pour ces auteurs, serait l'agent étiologique de l'hépatite A.

En fait, actuellement, la nature et la signification de l'Antigène de Milan ne sont pas encore éclaircis (BERTRAND, ROBINET 1973) et il n'a donc pas le rôle équivalent dans les hépatites A qu'à l'Antigène Australia dans les hépatites B.

Son existence a bien été signalée dans quelques rares cas d'H.C.A (DONIACH, DEL PRETE 1972), mais il n'a en fait que peu d'intérêt dans ces cas.

#### 5 - Etude anatomo-pathologique

##### (1)- La laparoscopie

Bien étudiée surtout par ETIENNE (1964, 1968), KOPPICH (1961).

##### a) Elle apprécie :

- Le volume du foie (en fait difficile à préciser en laparoscopie).
- Surtout la régularité de la surface hépatique : la surface du foie a tendance à se plisser, s'onduler, par la juxtaposition de vallonements de petite taille.

" Les minimes accidents de surface traduisent les remaniements architecturaux débutants qui, par la conjugaison des processus de nécrose, de fibrose et de régénération peuvent entraîner des lésions irréversibles, le plus souvent sous la forme de nodules de grande taille, signant une cirrhose post-nécrotique" (GRANJEON 1970).

Par ailleurs, le bord antérieur des lobes hépatiques devient cartonné, "érectile", découvrant spontanément une portion de la face inférieure.

- La couleur : variable, allant du rouge sombre au rose, au brun ou même au blanc lorsque la capsule de GLISSON, épaissie, réalise une "capsulite laiteuse" (PARAF 1962).

#### b) Les différents tableaux laparoscopiques

Ils peuvent être envisagés comme autant d'étapes jalonnant l'évolution d'une hépatite aigue vers la cirrhose.

Ainsi, KALK (cité par KOPPICH 1961) décrit :

- Le gros foie rouge d'une hépatite aigue.
- Le gros foie blanc des hépatites subaigues.
- Le gros foie vallonné de l'hépatite chronique.
- Le foie nodulaire
- Le foie de cirrhose arrivée au stade de

Bien entendu ceci n'a qu'une valeur schématique.

#### c) Limites de la laparoscopie

La laparoscopie cherche avant tout à préciser si le foie est le siège d'une cirrhose (ETIENNE 1964), ceci d'autant que la ponction biopsie du foie peut donner des images faussement rassurantes, nous le verrons plus loin.

Mais à l'inverse, la laparoscopie a d'importantes limites : un foie, même normal en laparoscopie peut être le témoin d'importantes lésions anatomiques, dues à une hépatite chronique même cirrhogène (CACHIN 1964, ETIENNE 1964).

C'est dire l'intérêt de la ponction biopsie du foie (P.B.F) dans les hépatites chroniques actives ; d'autant qu'en cas de contrôles répétés, il paraît excessif de pratiquer chez un même malade des laparoscopies itératives.

## (2) - Lésions histologiques

### a) Etude analytique (NEZELOF 1968)

- Les lésions parenchymateuses : Elles sont dégénératives ou nécrotiques.

. Clarification cellulaire ou dégénérescence ballonisante (ZEREQUEL, ALBOT 1962).

Elle traduit une atteinte initiale. Ce sont des lésions réversibles, dues à des altérations des mitochondries et des ribosomes et à une vacualisation (non lipidique) du réticulum endoplasmique.

Le noyau est hypertrophié avec condensation de la chromatine et une majoration du volume nucléolaire.

. Homogénéisation acidophile.

Pour POPPER, la basophilie de la cellule hépatique est le meilleur garant de son intégrité fonctionnelle ; ainsi le cytoplasme devient-il uniformément acidophile en cas de lésions importantes.

. Steatose : Elle est habituellement discrète, en l'absence de traitement corticoïde.

. Nécrose acidophile : Elle est irréversible. La cellule est atrophiée, son cytoplasme est acidophile, hyalin, voire finement granuleux.

Le noyau est très modifié : son réseau chromatinien disparaît tandis qu'apparaissent des zones de caryolyse. La cellule n'est plus qu'un amas globuleux, hyalin, appelé, par analogie aux lésions observées dans la fièvre jaune, "Corps de COUNCILMAN".

Surtout la TOPOGRAPHIE et l'ETENDUE de la nécrose conditionnent certaines lésions caractéristiques dont l'appellation est devenue classique :

Ce sont : La PIECE-MEAL NECROSIS  
La SPOTTY NECROSIS  
Le BRIDGING  
et la NECROSE MULTILOBULAIRE.

La Piece-Meal Nécrosis : (DE GROOTE et coll. 1968, PARONETTO 1962, POPPER 1966, 1971).

Par contraste avec la nécrose produite par l'agression initiale et qui atteint surtout la zone centro-lobulaire, la Piece-Meal Necrosis est localisée à la périphérie du lobule ; elle est donc péri-portale.

C'est une lésion associant dégénérescence et nécrose dans les aires péri-portales et péri-lobulaires.

Cette nécrose est pratiquement constante aux stades évolutifs de l'H.C.A mais sa sévérité varie, non seulement à l'intérieur d'un lobule, mais aussi d'un lobule à l'autre ; ainsi, dans la moitié environ des cas de MISTILIS (1970) les lésions sont focales et des lobules normaux coexistent avec des lobules gravement lésés.

La "SPOTTY NECROSIS" (nécrose disséminée prolongée) BERTHELOT 1964, POPPER et SCHAFFNER.

Ici, la nécrose est surtout centro-lobulaire : il s'agit plutôt de la persistance de lésions d'hépatite aiguë persistante.

Le "BRIDGING" (BAGGENSTOSS 1974, BOYER 1972)

La nécrose s'étend, en pont, dans plusieurs lobules :

Soit d'un espace porte à un autre espace porte.

Soit entre 2 veines centro-lobulaires.

Soit d'espaces portes à veines centro-lobulaires.

La "NECROSE MULTILOBULAIRE" (BAGGENSTOSS 1974)

Il s'agit là de la destruction totale, par la nécrose, de plusieurs lobules contigus.

- Les altérations mésenchymateuses (NEZELOF 1968, VARAY)

On attribue à cette réaction mésenchymateuse la positivité des tests de floculation.

Son intensité est variable, depuis la simple "inquiétude du mésenchyme" (WASERSTEIN ), jusqu'à l'infiltration cellulaire floride des hépatites chroniques actives.

. La réaction inflammatoire

La réaction cellulaire est faite d'infiltrats cellulaires mononucléés, siégeant au niveau des espaces portes et des sinusoides proches. Elle est composée de lymphocytes, monocytes, quelques rares polynucléaires neutrophiles et surtout de plasmocytes.

Certaines de ces cellules sont parvenues là par diapédèse ; d'autres proviennent de la multiplication et de la transformation de cellules de Kupffer.

En fait, l'infiltrat cellulaire siège non seulement dans les régions portales et péri-portales mais aussi dans les septa et le parenchyme péri-lobulaire.

Les cellules inflammatoires intra-lobulaires entourent souvent des groupes d'hépatocytes normaux.

Au niveau des plasmocytes, la présence de gamma-globulines a été prouvée par immunofluorescence (PARONETTO, POPPER 1962).

L'inflammation cellulaire, enfin, peut aussi siéger au niveau des canaux biliaires (simulant parfois une cirrhose biliaire primitive).

. La fibrose : Elle naît du collapsus cellulaire et de la fusion des fibres réticuliniques, qui autrefois bordaient les hépatocytes.

La fibrose systématisée (non cirrhogène) se limite à l'espace porte et au mésenchyme intra-lobulaire : localisée surtout aux régions péri-portales, elle envoie des digitations de tissu conjonctif des aires portales aux aires péri-portales, puis en direction des veines centro-lobulaires.

Elle devient ainsi mutilante. Certains auteurs ont appelé "linkage" ce phénomène (BAGGENTOSS 1974), qu'il ne faut donc pas confondre avec le bridging.

#### - La régénération.

Au départ, il s'agit d'un phénomène salutaire, destiné à compenser la destruction cellulaire (NEZELOF).

Elle se traduit par la prolifération de cellules, plus petites que les cellules normales, très basophiles : en effet leur cytoplasme est riche en mitochondries et en ribosomes, témoin d'une activité enzymatique intense.

Cette régénération siège surtout à la périphérie du lobule.

La prolifération des néocanalicules biliaires constitue un signe indirect de régénération.

Selon POPPER et SCHAFFNER, la prolifération ductulaire serait l'élément clé du passage de l'agression aigue initiale à l'apparition et à l'entretien de la fibrose.

Enfin, les auteurs danois (CHRISTOFFERSEN 1974) ont noté dans 1/3 des cas d'H.C.A des altérations de l'épithélium des canaux biliaires (28 biopsies sur 85).

b) Etude synthétique : les principaux tableaux anatomo-pathologiques.

- L'Hépatite chronique agressive

C'est l'entité anatomique la mieux connue et la plus souvent rencontrée dans les publications de ces dix dernières années.

Elle a été définie par DE GROOTE et coll. (1968) lors du Congrès Européen des Maladies du foie.

Elle est caractérisée :

- . Par une infiltration inflammatoire chronique du foie, envahissant non seulement l'espace porte, mais aussi le parenchyme hépatique.
- . Par la présence de Piece-Meal Necrosis".
- . Par la formation de septa intra-lobulaires.

L'architecture hépatique est perturbée, mais il n'existe pas de régénération nodulaire.

L'activité, traduite par la Piece-Meal Necrosis et l'inflammation, varie de modérée (II A) à prononcée (II B).

Le terme "chronic péri-portal hepatitis" a été proposé aussi (POPPER et SCHAFFNER 1971).

Dans ce type d'hépatite chronique (BAGGENSTOSS 1974), les lésions parenchymateuses, maximales dans la zone péri-portale, peuvent aussi s'étendre vers le lobule ; mais elles n'atteignent pas l'espace porte adjacent ou la veine centro-lobulaire.

Il peut exister en outre des lésions inflammatoires des parois des canalicules biliaires, pouvant évoquer une cirrhose biliaire primitive.

En fait, la lésion la plus importante de ce type anatomique d'hépatite chronique est bien la Piece-Meal Necrosis.

En cas d'activité modérée (II A), ces lésions sont parfois difficiles à différencier de celles d'une hépatite chronique persistante.

- L'Hépatite subaigue avec bridging ("Subacute hepatitis with bridging" ; S.H.B) (BAGGENTOSS).

Il s'agit, rappelons-le, d'une nécrose en pont unissant les espaces portes et les veines centro-lobulaires, et s'accompagnant d'une réaction inflammatoire.

Autres terminologies :

"Subacute hepatitis" (TISDALE 1963)

"Subacute hepatitis necrosis" (BOYER et KLASTSKIN 1972).

Dans ce type de lésion, des **stigmata** histologiques d'hépatite aigue et de cholostase sont plus fréquemment notés que dans l'hépatite chronique agressive.

- L'hépatite subaigue avec nécrose multilobulaire (S.H.M.N) (BAGGENTOSS).

C'est un stade encore plus évolué de l'hépatite subaigue avec bridging.

Cette nécrose s'accompagne bien souvent d'une réaction inflammatoire intense avec parfois collapsus.

Autre terminologie : "Subchronic atrophy of the liver".

Il est très important de souligner que, dans les 2 derniers cas, le terme d'hépatite "Subaigue" n'implique pas de notion d'ordre chronologique : en effet, une hépatite subaigue peut apparaître à n'importe quel moment de l'évolution d'une hépatite (BAGGENSTOSS) ; ce terme "subaigue" a donc une signification purement anatomo-pathologique.

### C) Limites de la ponction-biopsie du foie dans l'H.C.A

- La valeur des données histologiques est directement liée à certaines exigences techniques.

. L'appréciation exacte de l'architecture lobulaire, en particulier la reconnaissance précoce d'un état cirrhotique, nécessite l'emploi de routine de colorations spéciales (SCHEUER 1968).

. Lorsque la fibrose est très importante, les échantillons prélevés par P.B.F tendent à se fragmenter.

De même, l'examen histologique ne permet pas toujours de porter des conclusions définitives, si le fragment prélevé est trop déchiqueté bien sûr, mais aussi lorsqu'aucun espace porte n'y est visible.

- D'autre part, la signification même des lésions observées doit être discutée.

. Les altérations ne sont pas également distribuées à travers le foie et la biopsie à l'aiguille ne fournit pas toujours un échantillon représentatif.

. Ainsi, si le prélèvement a porté sur une zone de moindre activité, l'examen histologique peut ne révéler que des lésions

d'hépatite chronique persistante, alors qu'il existe à côté d'autres zones, non biopsiées, évocatrices d'hépatite chronique agressive.

. D'autre part, surtout si les biopsies sont relativement précoces (moins de 1 an après le début de l'hépatite), il est possible, nous l'avons déjà signalé, de confondre une hépatite prolongée en voie de guérison et une authentique hépatite chronique active.

Ce problème est parfois très ardu quand il s'agit d'une hépatite chronique active en poussée, où des stigmates histologiques d'hépatite aigue viennent s'ajouter à ceux de l'hépatite chronique (DESMET 1974, CHRISTOFFERSEN 1974).

. Enfin, il est souvent difficile d'affirmer, par la seule P.B.F, la transformation cirrhogène d'une hépatite chronique active (CHRISTOFFERSEN).

## 6 - Etiologie des H.C.A

Là encore nous étudierons ce chapitre sans les éléments du pronostic.

Dans l'hépatite chronique persistante, nous avons souligné la grande prévalence actuelle pour les auteurs de l'étiologie virale, prouvée soit parce que la maladie a débuté par une hépatite aigue virale, soit par l'existence de l'Antigène Australia.

Quant à l'H.C.A, son étiologie est encore mal connue, mais des publications récentes semblent pouvoir démembrer plusieurs entités pathogéniques : en particulier MAC KAY (1974), SHERLOCK 1974, HADZIYANNIS 1974).

Les travaux s'appuient sur des arguments cliniques, biologiques et immunologiques pour opposer 2 principaux groupes :

- Les H.C.A "virales" avec Antigène Australia, sans auto anti-corps
- et les H.C.A "auto-immunes" avec entre autres l'hépatite lupoïde.

En effet on a pu noter entre ces 2 groupes :

- Des différences cliniques et biologiques :

Dans le groupe des H.C.A "auto-immunes", le tableau clinique est plus floride, les signes systémiques extra-hépatiques plus fréquemment retrouvés (SHERLOCK 1974, MAC KAY 1974). Les signes biologiques hépatiques y sont plus marqués.

- Des différences immunologiques :

Pour nombre d'auteurs, il existe une exclusion mutuelle de 2 groupes d'H.C.A :

- . Un premier avec auto anticorps nombreux ou même cellules L.E (H.C.A auto-immunes).

- . Un deuxième, sans auto-anticorps, mais avec Antigène Australia.

(BULKLEY 1970, VISHNER 1970, FAROW 1970, DUDLEY et SHERLOCK 1973, WRIGHT 1970, DIETRICHSON 1973).

Il semble cependant exister de rares cas où l'on note la coexistence de nombreux auto-anticorps et de l'Antigène Australia (REED 1973, BERTRAND 1973, UROWITZ 1971 et VAN WAES 1974).

Le tableau ci-dessous (d'après BERTRAND et TREPO 1973) montre donc l'existence de 4 groupes, suivant l'existence ou non d'anticorps anti-muscle lisse (A M L) et d'Antigène Australia (Ag Au), le dernier étant exceptionnel (A M L associé à l'Ag Au).

|                   | : Ag Au + | : Ag Au - | : Ag Au - | : Ag Au +    |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|--------------|
|                   | : A.M.L - | : A.M.L + | : A.M.L - | : A.M.L +    |
| WRIGHT            | : 11      | : 30      | : 17      | : 1          |
| 59 cas            | : 20 %    | : 50 %    | : 30 %    | : Environ 0% |
| VISHNER           | : 19      | : 11      | : 70      | : 0          |
| 85 cas            | : 22 %    | : 13 %    | : 75 %    | :            |
| BERTRAND et TREPO | : 19      | : 21      | : 18      | : 4          |
| 61 cas            | : 31 %    | : 34 %    | : 30 %    | : 6,5 %      |

Certes, pour certains auteurs, ces différences pourraient être la conséquence, non pas de différence étiologique, mais plutôt de variations de la réponse immunologiques en face d'un même agent étiologique (BIANCHI 1972, FINLAYSON 1972).

En fait, actuellement, pour la plupart des autres auteurs, il s'agit bien là de facteurs étiologiques ou pathogéniques distincts.

Cette hypothèse est schématisée par WRIGHT (1972), qui oppose les H.C.A suivant la présence ou non de l'Ag Au.

|   |                       |                    |             |
|---|-----------------------|--------------------|-------------|
| : | :                     | :                  | :           |
| : | H.C.A Ag Au +         | H.C.A Ag Au -      | :           |
| : | :                     | :                  | :           |
| : | Age habituel          | Supérieur à 30 ans | Inférieur à |
| : | :                     | :                  | 30 ans      |
| : | :                     | :                  | :           |
| : | Sexe prédominant      | Homme              | Femme       |
| : | :                     | :                  | :           |
| : | Début aigu            | Fréquent           | rare        |
| : | :                     | :                  | :           |
| : | Atteintes systémiques | rare               | fréquente   |
| : | :                     | :                  | :           |
| : | Augmentation          | modérée            | forte       |
| : | gamma-globulines      | :                  | :           |
| : | :                     | :                  | :           |
| : | Auto-anticorps        | rare               | fréquents   |
| : | :                     | :                  | :           |

Enfin, en dehors de ces 2 grands groupes étiologiques, l'accent a été mis récemment sur certaines étiologies toxiques, en fait beaucoup plus rares.

#### 1) Etiologie virale : l'Antigène Australia (Ag Au).

Rappelons rapidement "l'histoire" de l'Ag Au.

Découvert initialement par BLUMBERG et coll. en 1963, dans un premier temps, de 1963 à 1968, il fut supposé être un agent étiologique des leucémies, de la lèpre. (BLUMBERG 1965, 1967).

Puis il fut enfin rattaché à l'hépatite virale de type B grâce aux travaux de PRINCE (1968) et ceux de KRUGMAN et GILLES (1967, 1970).

a) Fréquence de l'Ag dans les H.C.A

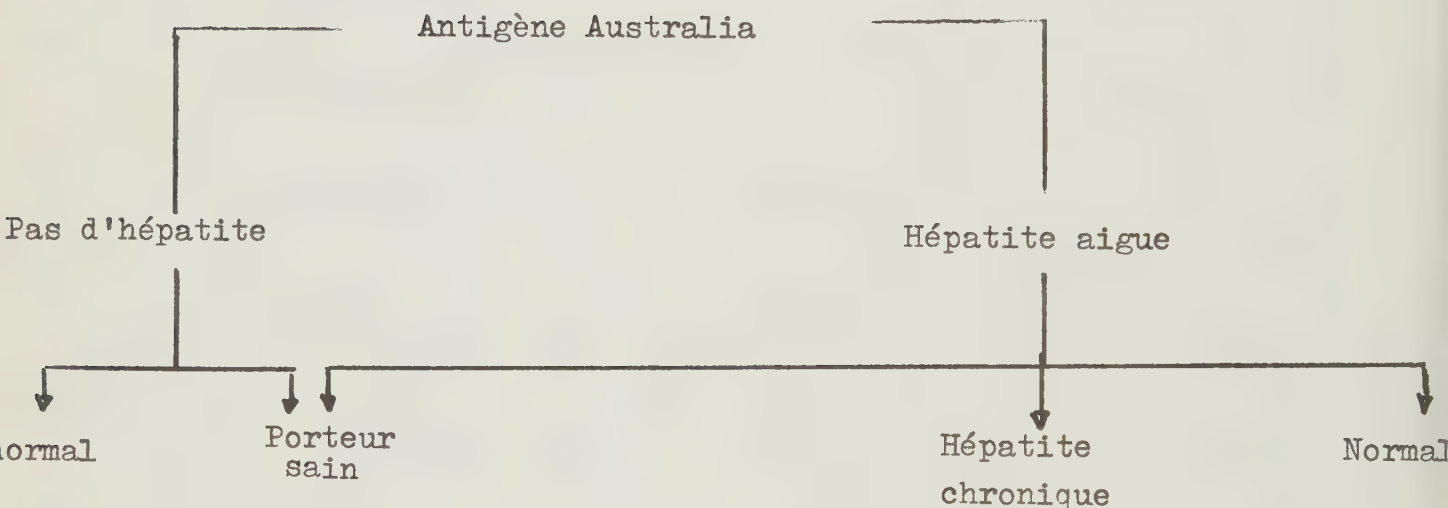
Nous reproduisons ci-dessous le tableau de BERTRAND et TREPO (1973) qui fait état de différences géographiques très nettes.

Ces différences reflètent plus la prévalence des hépatites à virus B dans la population que des différences dans les techniques de dosage.

| : PAYS         | : H.C.A | : Ag Au +    | : AUTEURS              |
|----------------|---------|--------------|------------------------|
| :              | :       | : Nombre : % | :                      |
| :              | :       | :            | :                      |
| : AUSTRALIE    | : 53    | : 2 : 4      | : MATHEWS-MAC KAY      |
| :              | :       | :            | :                      |
| : AUTRICHE     | : 15    | : 9 : 60     | : KRASSNITZKY-WEWALKA  |
| :              | :       | :            | :                      |
| : ESPAGNE      | : 32    | : 14 : 43    | : MARTINEZ-VASQUEZ     |
| :              | :       | :            | :                      |
| : Gde BRETAGNE | : 32    | : 0 : 0      | : FOX et coll.         |
| :              | :       | :            | :                      |
| : Gde BRETAGNE | : 74    | : 6 : 8      | : SHERLOCK et coll.    |
| :              | :       | :            | :                      |
| : GRECE        | : ?     | : ? : 40     | : HADZIYANNIS          |
| :              | :       | :            | :                      |
| : ITALIE       | : 59    | : 30 : 51    | : BIANCHI et coll.     |
| :              | :       | :            | :                      |
| : ROUMANIE     | : ?     | : ? : 56,8   | : BULIGESCO            |
| :              | :       | :            | :                      |
| : SUISSE       | : 85    | : 19 : 22    | : VISHER               |
| :              | :       | :            | :                      |
| : ETATS-UNIS   | : 31    | : 3 : 10     | : GITNICK              |
| :              | :       | :            | :                      |
| : ETATS-UNIS   | : 39    | : 10 : 25    | : WRIGHT et MAC CULLUM |
| :              | :       | :            | :                      |
| : FRANCE       | : 61    | : 23 : 37,5  | : BERTRAND et TREPO    |
| :              | :       | :            | :                      |
| :              | :       | :            | :                      |
| :              | :       | :            | :                      |
| :              | :       | :            | :                      |
| :              | :       | :            | :                      |

b) Place de l'Ag Au dans les hépatites chroniques.

Le contact d'un sujet avec l'Ag Au peut entraîner plusieurs avenues évolutives, schématisées par DUDLEY (1972), parmi lesquelles la survenue d'une hépatite chronique est fréquente.



c) Etude en microscopie électronique des sérums  
d'H.C.A avec Antigène Australia.

Rappelons les aspects observés en étudiant les sérums en microscopie électronique; ils ont été particulièrement bien décrits par BAYER (1968), ALMEIDA (1969) et DANE (1970).

Il existe 3 types de particules :

- Les particules sphériques : leur diamètre est de 200 amstrongs (A), leur structure variable ; elles semblent constituées d'un arrangement de sous-unités de 20 A autour d'un centre tantôt plein, tantôt vide.

- Les particules tubulaires : leur diamètre est aussi de 200 A mais leur longueur varie de 400 à 6000 A, elles ont aussi un aspect très polymorphe.

- Les particules de DANE, en cocarde : leur diamètre est plus important 400 A ; leur aspect est plus constant, souvent icosaedrique :

- . En double couronne, entourant un centre (plein ou vide).
- . Parfois en double anneau.

L'unité antigénique est aisément prouvée en ajoutant aux sérums étudiés en microscopie électronique des anti-corps anti-antigène Australia : on obtient ainsi la visualisation de complexes immuns fixant les 3 types de particules (COULERU 1973).

Pour beaucoup d'auteurs les particules de DANE représenteraient le virus B de l'hépatite, les 2 autres types de particules n'étant que des "déchets", pourvus cependant du même pouvoir antigénique.

Ces particules ont été particulièrement bien étudiées dans les différents types d'hépatite par COULERU (1972, 1973) :

Il apparaît que les particules de Dane sont le plus souvent rencontrées dans les hépatites chroniques, plutôt que lors des hépatites aiguës ou chez les porteurs sains d'Ag Au.

d) Localisation dans le foie de l'Ag Au.

Etudiée par immunofluorescence et par microscopie électronique surtout par les auteurs polonais (NOWALAWSKI 1970, KRAWCZYNSKI 1972, BRZOSKO 1971, 1973).

Par ces 2 techniques, l'Ag Au est retrouvé dans les cellules hépatiques très fréquemment, tantôt dans le cytoplasme, tantôt dans le noyau.

La plupart des auteurs s'accordent pour noter une relation inverse entre le nombre de particules intra-hépatiques et l'intensité des lésions du foie (AHMED 1971, KRAWCZYNSKI 1972).

e) Dualité de l'Ag Au et de son anticorps.

Les particules de DANE sont en fait composées de 2 éléments principaux qui ont des réactifs antigéniques différents :

- . une partie interne ("core") d'un diamètre de 280 A
  - . et une couronne externe ("le manteau" ou "coat") (ALMEIDA 1971).
- BRZOSKO et coll (1973) ont montré que l'anticorps anti antigène australia (AC anti Ag Au) précipitait la partie extérieure ("coat") de la particule de DANE : l'AC anti Ag Au que nous donnons en pratique courante est donc simplement l'anticorps "anti-coat".

Les travaux d'électromicroscopie, d'immunofluorescence et d'immuno-électromicroscopie (BRZOSKO 1973, GERBER et coll. 1974) ont montré que la localisation cytoplasmique de l'Ag Au correspond au "coat", en particulier au niveau du réticulum endoplasmique du cytoplasme.

- Par contre, la partie interne de la particule de DANE ("core") réagit avec un autre anti-corps, l'anti-corps "anti-core", plus fréquent que l'AC. anti Ag Au, classique, dans les hépatites (HOOFNAGLE 1973).

Au niveau du foie, le "core" semble siéger exclusivement dans le noyau des hépatocytes.

#### f) Déterminants antigéniques de l'Ag Au.

L'Ag Au, de même par exemple que l'Ag "A" des groupes sanguins, est constitué d'une mosaïque d'antigènes.

LE BOUVIER ( 1971 ) décrit un groupe antigénique ("a") commun à tous les Ag Au, et 2 autres ("b" et "c") mutuellement exclusifs.

BANCROFT (1972) retrouva 2 autres déterminants antigéniques, " w " et " r " eux aussi mutuellement exclusifs.

Il existe donc 4 combinaisons possibles : adw, adr, adw et ayr (jamais rencontrée cependant).

Ces sous-types antigéniques sont essentiellement liés à l'origine géographique du malade (BAR-SHANY 1973, FEINMAN 1973) : aucun sous-type n'est plus spécifiquement retrouvé dans les hépatites chroniques actives.

#### g) Etudes quantitatives de l'Ag Au dans les H.C.A

En premier, précisons que le taux d'Ag Au dans le sérum

ne représente qu'un aperçu du "pool" dans l'organisme de l'Ag Au ; ce pool est surtout réglé par les "entrées" d'une part (la production du virus et sa multiplication dans l'organisme, ainsi bien sûr que la contamination initiale) et par les sorties d'autre part (dues à l'élimination de l'Ag Au par les excréments).

Peu d'études ont précisé au mieux ces données quantitatives dans les H.C.A :

- DUDLEY, FOX et SHERLOCK (1972) trouvèrent, dans 17 cas d'H.C.A, des taux sériques d'Ag Au plus bas que dans les cas d'hépatite chronique persistante.

Par contre les porteurs sains d'Ag Au avaient des taux nettement plus élevés.

- Une étude prolongée a été réalisée par ELLING et NIELSEN (1973) chez 10 malades, ayant une H.C.A avec Ag Au.

Ces auteurs purent ainsi individualiser 2 phases dans l'évolution de la maladie.

- . une première période, celle des premiers mois suivant l'hépatite aigue : le taux d'Ag Au subit de grandes fluctuations, en relation inverse des signes de cytolyse.
- . une deuxième période, qui peut durer plusieurs années : le taux d'Ag Au et des transaminases diminuent parallèlement et varient dans de faibles proportions en restant très faibles.

Nous avons noté à plusieurs reprises, tant dans le sérum que dans le foie, la relation inverse entre l'intensité des désordres hépatiques et l'importance de l'antigénémie Australia.

Ainsi des facteurs immunitaires ont été évoqués afin d'expliquer la pathogénie des H.C.A. virales : les 2 types de réponse immunitaire, humorale et cellulaire, ont donc été proposées.

- R E P O N S E H U M O R A L E -

Les complexes immuns Ag Au - anticorps anti Ag Au sont-ils responsables des lésions de l'hépatite chronique ? A l'appui de cette hypothèse viennent plusieurs travaux :

- SHULMAN et BARKER (1969) les premiers, ont montré par la technique de fixation du complément, que 95 % des sérums des malades atteints d'hépatite étaient anti-complémentaires : ils avaient donc la capacité de fixer le complément, ce qui suggérait la présence de complexe antigènes-anticorps.
- Surtout ALMEIDA et WATTERSON (1969), voulurent faire de l'hépatite virale l'équivalent d'une maladie sérique.

Ils étudièrent en microscopie électronique le sérum de 3 malades :

- . le premier, porteur sain d'Ag Au, ne contenait que des particules libres, sans anticorps.
- . le sérum du deuxième malade, atteint d'H.C.A, montrait à la fois des particules libres et des complexes immuns Ag-Ac.
- . enfin dans le troisième cas, celui d'une hépatite aigue fulminante, on ne retrouvait que des complexes immuns sans particule libre.

Ainsi l'hépatite chronique, dans cette hypothèse, serait due à l'existence de complexes immuns avec excès d'antigène australia.

- NOWOLAWSKI (1973), à l'appui de ces travaux, a démontré les effets inflammatoires des complexes AC-Ag Au et les a retrouvés chez tous les malades atteints d'H.C.A.
- De même KATER et coll. (1973) purent mettre en évidence, par immunofluorescence, des dépôts immunoglobulines Ig G et de complément dans les parois vasculaires et les sinusoides des cellules hépatiques.

En fait, cette théorie humorale ne rend pas compte de la complexité réelle des phénomènes, en particulier parce qu'elle néglige totalement les systèmes de défense cellulaire, dont le rôle est prépondérant dans la lutte contre les virus.

#### - PHENOMENES D'IMMUNITE CELLULAIRE -

Cette théorie est surtout défendue par DUDLEY, FOX et SHERLOCK (1972), qui s'appuient sur de nombreux arguments :

- L'absence de corrélation entre la présence des complexes Ag-Ac et l'existence d'une atteinte hépatique (DUDLEY 1971) ; d'autre part, la baisse du complément sérique constatée au cours des hépatopathies paraît plus en rapport avec un défaut de synthèse hépatique qu'avec la présence de complexes immuns.
- L'histologie des lésions, au niveau du foie, ne révèle pas de polynucléaires comme dans le phénomène d'ARTHUS qui traduit

l'intervention des complexes Ag-Ac. Elle objective au contraire des infiltrats lymphoplasmocytaires évocateurs d'un processus de défense cellulaire, du type hypersensibilité retardée.

- Les sujets agammaglobulinémiques, donc sans anticorps sont susceptibles de développer une hépatite chronique.
- Enfin, de nombreux faits cliniques prouvent l'incidence des hépatites chroniques chez les malades dont l'immunité cellulaire est déprimée (Insuffisance rénale chronique surtout, mais aussi leucémies, syndrome de DOWN).

Ainsi ces auteurs (DUDLEY et coll.) proposent un schéma séduisant expliquant l'intervention des T. lymphocytes dans les hépatites.

L'agent infectieux envahit les cellules hépatiques où il se reproduit, puis il les quitte sans avoir provoqué de lyse cellulaire. En traversant la cellule hépatique, des antigènes spécifiques de l'agent infectieux sont incorporés à la membrane cellulaire.

Les antigènes circulants sont alors reconnus par les cellules immunologiquement compétentes, qui produisent alors des lymphocytes sensibilisés.

Ces derniers peuvent alors reconnaître les antigènes incorporés à la membrane des cellules hépatiques : cette réaction antigène-anticorps aboutit, par l'intermédiaire de facteurs cytotoxiques à la destruction de l'agent infectieux certes, mais aussi à celle de la cellule hépatique.

Malheureusement, la batterie des tests explorant l'immunité cellulaire est encore bien réduite et difficile à réaliser : aussi les résultats sont discordants :

- . Au crédit de cette thèse, GIUSTINO, DUDLEY (1972) notent que le test de transformation lymphoblastique à la phytohémagglutinine (P.H.A) est anormal dans les hépatites chroniques, en cas de persistance de l'Ag Au.

De même YEUNG LAIWAH (1973) démontra l'existence d'un état d'immunité cellulaire à l'Ag Au au cours des hépatites.

- . Par contre, d'autres études (NIELSEN 1973, BOLIN 1973) n'ont pas retrouvé dans les hépatites chroniques des altérations des tests de l'immunité cellulaire.

Au total ces 2 théories (humorales et cellulaires) semblent s'opposer pour leurs principaux défenseurs.

## 2 - Etiologie auto-immune.

Il s'agit du type d'hépatite chronique active le mieux connu et le plus classique ; l'hépatite lupoïde n'en est qu'une variété.

Nous avons déjà constaté plus haut que les signes cliniques systémiques sont plus fréquents, les anticorps anti-organes positifs.

Cependant on n'a jamais pu mettre en évidence le rôle cytopathogène direct de ces anticorps (essentiellement anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse et anti-mitochondrie) (BERTRAND et TREPO 1973) :

- . En effet, ils ne sont pas spécifiques d'organe, alors que la maladie concerne surtout le foie.
- . Et il ne semble pas que ces auto-anticorps soient pathogènes pour des cultures d'hépatocytes in vitro (PARONETTO, 1972).

Ces notions expliquent la mise en place par certains auteurs de THEORIES AUTO-IMMUNES. MAC KAY (1965) a défini, à propos de l'hépatite lupoïde, 5 critères dont la conjonction est très évocatrice d'une maladie auto-immune :

- . la présence de manifestations systémiques ( rash , arthralgies, lésions rénales pouvant évoquer le lupus), et l'association éventuelle à d'autres maladies auto-immunes (anémie hémolytique, syndrome de Sjögren, maladie de Biermer, thyroïdite auto-immune).
- . la constatation d'une hypergammaglobulinémie importante, supérieure à 20 g/l.
- . l'infiltration dense du foie par des cellules mononuclées : lymphocytes, plasmocytes et parfois même follicules lymphoïdes.
- . l'existence d'auto-anticorps circulants.
- . enfin, les effets favorables des corticoïdes et des autres immunosuppresseurs.

a) Les théories auto-immunes strictes.

- La théorie de MAC KAY (1961, 1965, 1967)

L'H.C.A serait, dans la plupart des cas, la conséquence de lésions hépatiques induites initialement par le ou les virus de l'hépatite (parfois par d'autres causes : alcool, médicaments).

Les antigènes libérés à partir des hépatocytes lésés vont provoquer la formation d'auto A.C. (circulants et cellulaires), spécifiquement dirigés contre le foie.

Ces auto AC. créent de nouvelles lésions hépato-cellulaires et ainsi se réalise le cercle vicieux typique de la maladie auto-entretenu, alors que l'agent initial a disparu.

L'extension de cette réponse auto-immune expliquerait les phénomènes systémiques de l'affection et les multiples réactions sérologiques observées.

Pour MAC KAY, l'effet cytotoxique des A.C. circulants paraît peu probable, en revanche l'immunité cellulaire jouerait un rôle fondamental.

L'auto-immunisation peut être déclenchée de 2 façons :

- . ou bien l'agression virale modifie, même légèrement, certains antigènes hépatiques, et le sujet répond par des anticorps dirigés contre ces antigènes altérés, mais qui peuvent réagir contre les antigènes natifs.
- . ou bien, il existe un trouble profond, probablement d'origine génétique, de l'homeostasie immunologique, favorisé par l'agression virale initiale.

Certaines cellules immunologiquement compétentes ne reconnaissent plus les propres antigènes de l'individu. Ces clones

cellulaires, produits par le jeu de mutations somatiques et "interdits" chez le sujet normal (c'est la théorie de la sélection clonale de BURNET) seraient représentés par les infiltrats lymphoplasmocytaires de l'H.C.A.

MAC KAY est en faveur de cette dernière hypothèse ; d'ailleurs cet auteur a pu noter (1972) un déficit immunologique dans les H.C.A auto-immunes : il a pu noter en effet chez ces malades une fréquence exagérée du groupe leucocytaire HLA 1-8.

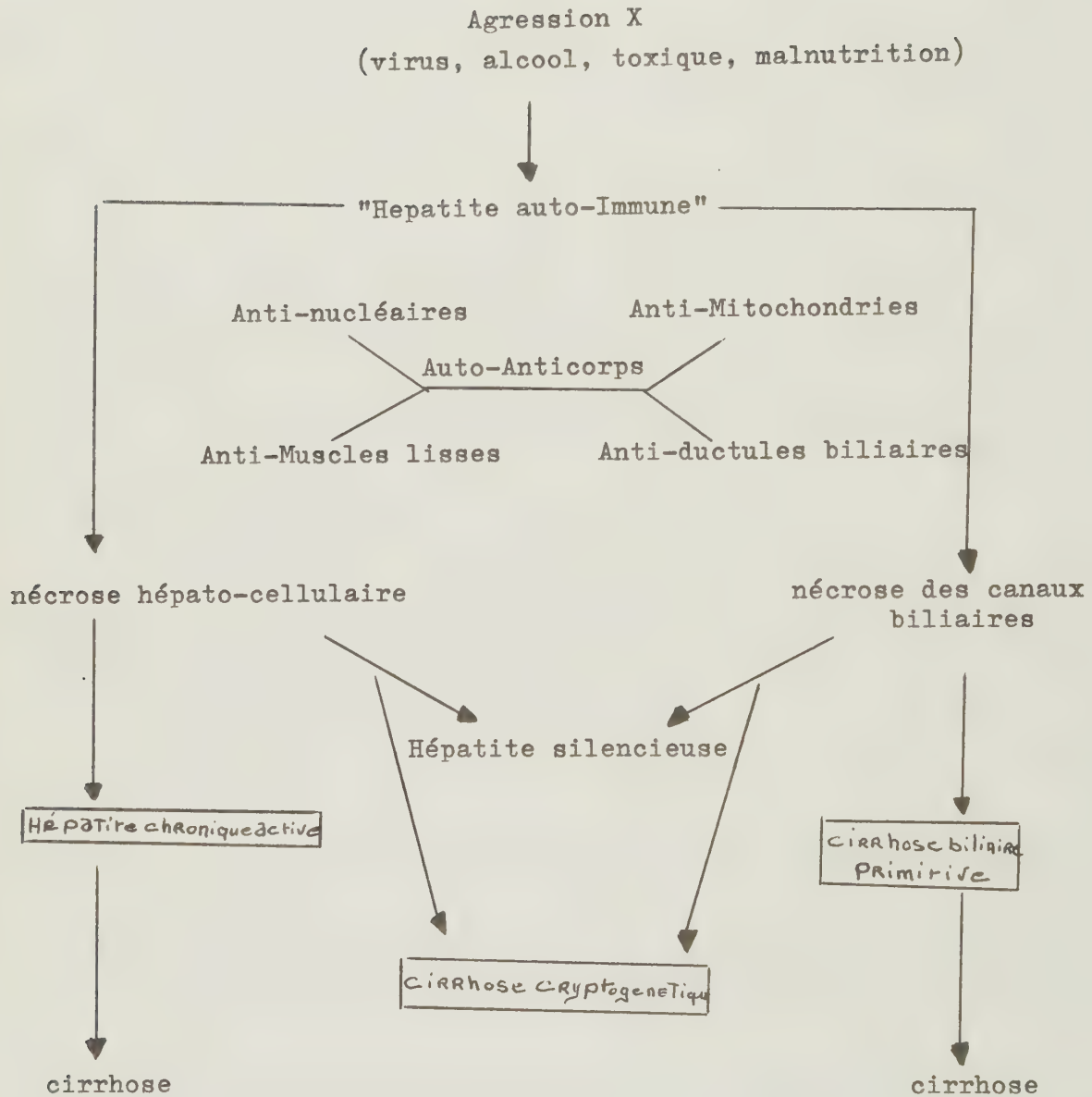
- La théorie de DONIACH (1969, 1970)

Très proche de la précédente, cette théorie uniciste propose une pathogénie commune à l'hépatite chronique, à la cirrhose cryptogénique et la cirrhose biliaire primitive, qui ont des caractères immunologiques communs et dont il existe des formes d'association (DONIACH 1970, PARONETTO 1970).

Chez des sujets génétiquement prédisposés, peut être à la suite d'une agression virale initiale, se développerait un processus auto-immunitaire commun, que l'auteur appelle : "hépatite auto-immune". Selon que la cible préférentiellement atteinte soit représentée par les hépatocytes ou les canaux biliaires intra-hépatiques, la maladie prendra un aspect différent :

- . En cas d'atteinte prédominante des hépatocytes, c'est l'hépatite chronique active.
- . En cas d'atteinte préférentielle des canaux biliaires, c'est la cirrhose biliaire primitive (forme la plus rare).
- . En cas d'atteinte plus légère, la maladie pourrait évoluer sous une forme silencieuse, et éventuellement se transformer en cirrhose cryptogénétique.

Voici d'ailleurs le schéma que propose DONIACH.



b) La théorie de l'auto-entretien :

(POPPER 1965, 1966, 1967)

Cette théorie est différente des 2 premières car les réactions immunitaires ne sont pas nécessairement dirigées spécifiquement contre des antigènes hépatiques.

Un agent agresseur quelconque (virus de l'hépatite, toxiques, alcool...) en lésant initialement le foie, va provoquer une activation non spécifique du tissu mésenchymateux, hépatique d'abord, puis généralisé.

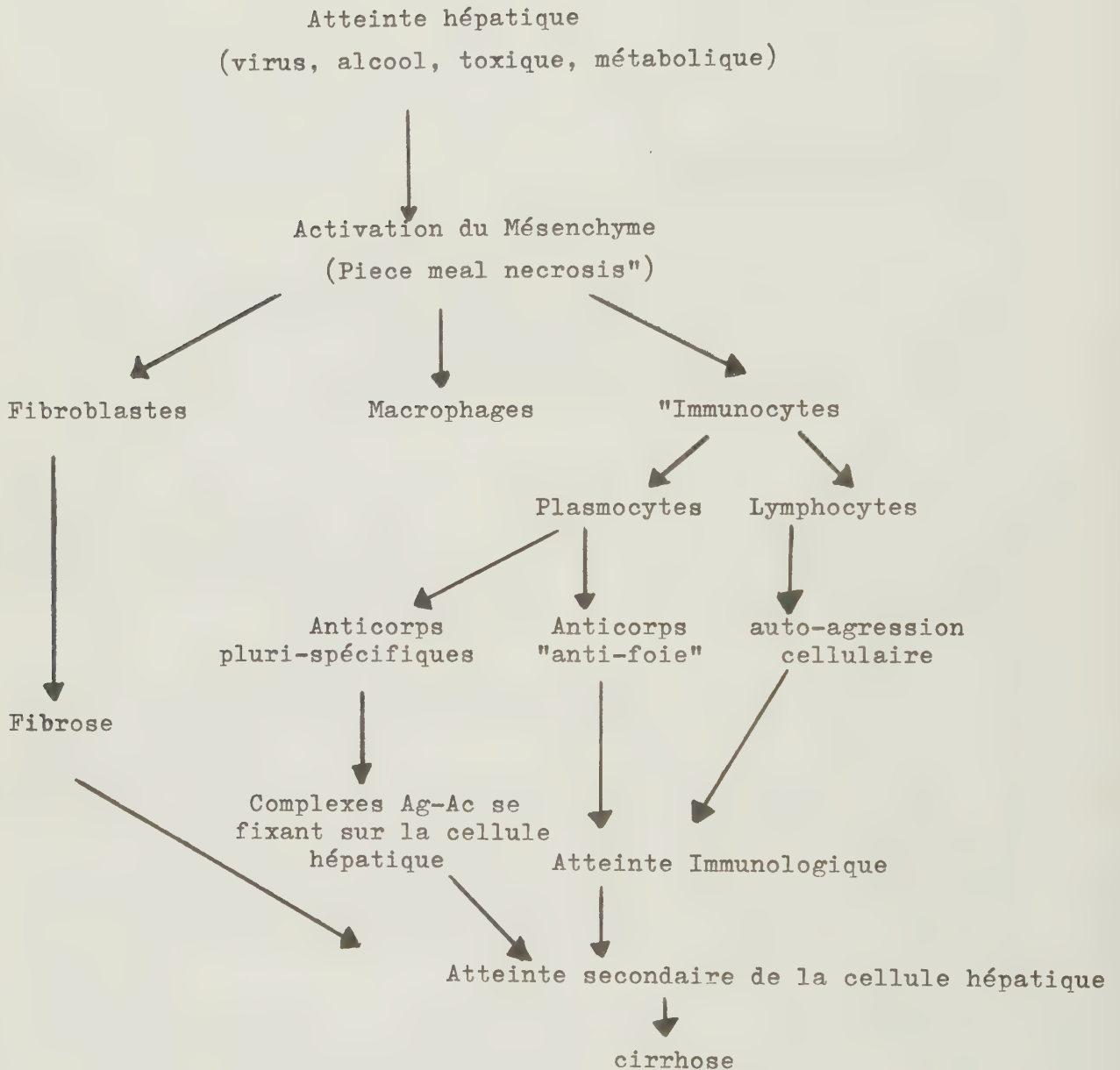
Cette activation des cellules mésenchymateuses (macrophages, immunocytes et fibroblastes) serait responsable de l'auto-entretien, à la fois par le développement d'une fibrose et par la création de lésions cytotoxiques immunologiques.

Les multiples réactions immunologiques qui se produisent ne sont pas obligatoirement dirigées contre des antigènes hépatiques. Elles dépendent des sensibilisations antérieures de l'individu ou d'une prédisposition génétique.

Les anticorps circulants agissent probablement très peu ; le rôle de l'hypersensibilité retardée paraît plus net.

En fait, ce sont surtout les complexes antigènes-anticorps capables de fixer le complément qui, venant se déposer préférentiellement sur les zones lésées du foie, joueraient un rôle prépondérant.

Voici le schéma du cercle vicieux de l'hépatite chronique active que propose POPPER :



En résumé (DAMBRIN 1972), on peut considérer que 2 théories principales tentent d'expliquer la pathogénie de l'H.C.A : théorie de MAC KAY et théorie de POPPER, celle de DONIACH n'étant qu'une extension de la théorie de MAC KAY.

Toutes deux admettent l'intervention d'un processus auto-immun. Selon MAC KAY, celui-ci comporte essentiellement une réaction cellulaire qui serait à l'origine de la constitution de la piece-meal nécrosis.

POPPER considère que la formation de la Piece-Meal Nécrosis serait liée à une activation directe des cellules du mésenchyme hépatique par l'agression primitive.

D'après BERTRAND et TREPO (1973), le schéma pathogénique général peut être proposé comme suit :

- un agent inducteur exogène altère le foie en libérant ou modifiant une protéine hépatique spécifique, qu'il rend antigénique ; on suppose cette protéine située à la surface de la membrane hépatocytaire.
- . ce néo-antigène stimule le système immunitaire en faisant apparaître des lymphocytes sensibilisés.
- . Au voisinage des infiltrats mononucléaires, on trouve dans le foie des lésions de nécrose parcellaire dont sont responsables : soit les lymphocytes T directement, soit le dépôt de complexes Ag Ac (traduisant la mise en jeu des lymphocytes B et des plasmocytes).
- . Les hépatocytes détruits libèreraient divers organites intracellulaires (noyau, mitochondries, etc.) suscitant la synthèse d'auto-Ac, probablement non pathogènes, mais seulement témoins d'une auto-immunisation secondaire.

- . Même en l'absence de facteur déclenchant exogène connu, les lymphocytes T pourraient se sensibiliser spontanément et détruire les hépatocytes.

La cause d'une telle maladie auto-immune primaire est mystérieuse : libération des clones interdits de BURNETT ?

### 3 - Autres étiologies de l'H.C.A

#### a) Maladie de WILSON

L'H.C.A peut être le premier signe d'une maladie de Wilson (STERNLIEB 1972) ; les signes cliniques et biologiques peuvent simuler en tout point une H.C.A, et même la biopsie hépatique prêter à confusion.

#### b) Intoxication par oxyphénisation (REYNOLDS 1971)

L'administration régulière de certains laxatifs peut elle aussi entraîner un tableau typique d'H.C.A. On a même parfois retrouvé des cellules de L.E.

#### c) Intoxication par alpha-méthyl Dopa (ELKINGTON, 1969).

Les stigmates de l'H.C.A apparaissent le plus souvent rapidement, les 3 premiers mois suivant le début du traitement.

#### d) Intoxications par l'Isoniazide

La toxicité de l'I.N.H. se traduit le plus souvent par des signes d'hépatite aigue (cytolytique ou cholestatique) mais les lésions sont parfois même sur le plan histologique celles d'une H.C.A.

#### e) Déficit en alpha 1-antitrypsine (BERG 1972, PALMER 1973).

Dans ces cas, l'H.C.A, volontiers cirrhogène, peut apparaître à tout âge, même chez l'adulte ; dans ce dernier cas elle est souvent associée à un emphysème sévère.

- C O N C L U S I O N -

Nous avons ainsi dans ce chapitre envisagé la difficulté des tentatives de classification des hépatites chroniques.

Néanmoins, de l'énumération des travaux précédents, il semble que l'on puisse opposer 2 types d'hépatites chroniques :

I : LES HEPATITES CHRONIQUES PERSISTANTES

- Absence de signes cliniques hépatiques ou systémiques
- Auto-anticorps : absents ou faiblement positifs
- Histologie : lésions minimes :
  - . classiquement, simple "portite"
  - . surtout, parenchymateuses : oedèmes cellulaires, "cubblestone".
- Etiologie essentiellement virale (fréquence de l'Ag Au).
- Evolution (nous la verrons plus loin) :  
favorable, pas de transformation cirrhogène.

II : LE GROUPE DES HEPATITES CHRONIQUES ACTIVES.

("maladies chroniques actives du foie". Chronic active liver diseases SUMMERSKILL).

1) Réunies par signes histologiques :

Soit Piece Meal Necrosis

Soit hépatite subaïgue

2) 3 principaux types d'après l'étiologie, chacun a ses propres caractères. (cliniques, biologiques, immunologiques, évolutifs).

a) Les H.C.A. "virales" avec Ag Au.

- Signes systémiques rares
- Auto-anticorps absents ou dissociés
- Evolution (voir plus loin) : moins souvent cirrhogène que le groupe suivant :

b) Les H.C.A. auto-immunes.

- Terrain particulier (femmes jeunes)
  - Signes cliniques et biologiques d'auto-immunité (localisations systémiques fréquentes ; nombreux auto-AC., parfois cellules L.E.)
- L'évolution serait très grave.

c) Les H.C.A. sans étiologie apparente.

- Absence d'Ag Au
- Pas de signes d'auto-immunisation

Ce dernier groupe est le plus mal connu et il pose 3 problèmes :

- . S'agit-il d'H.C.A. dues à la persistance du virus "A" de l'hépatite ?

En l'absence d'agent étiologique identifiable cette question reste sans réponse, néanmoins cette hypothèse paraît très improbable quand l'H.C.A. n'a pas débuté par une hépatite

aigue (ce qui est très fréquent dans ce type d'H.C.A.).

- . S'agit-il d'H.C.A virales (B) pour lesquelles on ne peut détecter (techniques de dosage pas assez sensibles) l'Ag Au ?

Depuis l'avènement des dosages radio-immunologiques cette hypothèse doit sans doute être écartée.

- . Enfin, ne s'agit-il pas d'H.C.A auto-immunes "désactivées" soit spontanément, soit sous l'influence d'un traitement immuno-suppresseur ?

En dernière analyse, cette hypothèse nous paraît être la plus plausible.

---

Bien évidemment, cette classification n'a que la valeur d'un schéma car en pratique :

- d'une part il est bien souvent difficile de différencier par la P.B.F certaines H.C.A. de certaines H.C. persistantes.
- d'autre part, l'étiologie des H.C.A qui guide aussi cette classification, n'est parfois pas aussi tranchée.

---

Au terme de cette classification nous devons attirer l'attention sur 2 points d'ordre nosologique.

- 1 : Qu'entend-on par H.C.A "atténuée" ?

2 : Les relations de l'H.C.A avec la cirrhose biliaire primitive (C.B.P) et la cirrhose cryptogénétique.

1\* : L'hépatite chronique active atténuée.

L'Ecole Toulousaine de notre Maître A. RIBET a décrit cette variété particulière d'H.C.A, bien différente des descriptions anglo-saxonnes classiques de l'H.C.A. (auto-immune), qui est particulièrement fréquente, d'évolution imprévisible, parfois vers la cirrhose, parfois vers la stabilisation ou la guérison.

Par rapport à la classification proposée ci-dessus, l'H.C.A atténuée peut donc correspondre :

- . Soit à la plupart des H.C.A "viraux".
- . Soit aux H.C.A d'étiologie inconnue.

2\* : Relations entre H.C.A, cirrhose biliaire primitive et cirrhose cryptogénétique.

De nombreux auteurs ont insisté sur les inter-relations possibles entre ces 3 types d'affections :

ALPERT (1969), DONIACH et WALKER (1969),  
MISTILIS (1970) :

Comme pour beaucoup de collagénoses, il existe souvent des cas "frontières" où il est difficile de trancher, en particulier entre H.C.A et C.B.P.

Ce n'est que l'évolution ultérieure qui apportera le diagnostic, l'affection prenant alors des aspects plus caractéristiques.

## DEUXIEME PARTIE

---

### CRITERES D'APPRECIATION DU PRONOSTIC

---

---

En fait, avant d'étudier les éléments du pronostic, il faut envisager l'évolution spontanée des hépatites chroniques (celle des hépatites prolongées est, par définition, favorable).

### EVOLUTION DES HEPATITES CHRONIQUES

---

#### 1 - Les hépatites chroniques persistantes (H.C.P.)

Peu d'auteurs ont suivi un nombre suffisamment important d'H.C.P. pour pouvoir préjuger de leur évolution (voir schéma).

- Pour la plupart, (BECKER 1970, BUROW 1973 et surtout SIDI et MICHEL (1974) l'évolution peut se faire suivant :

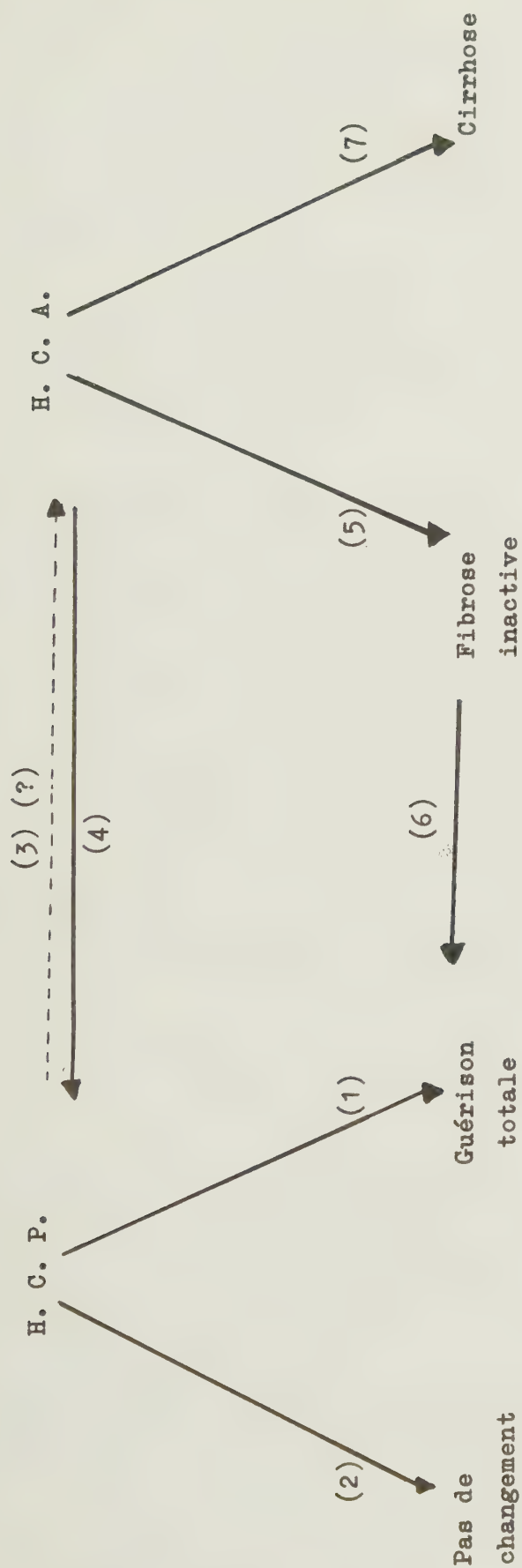
. soit la régression et la guérison (1)

. soit la persistance des mêmes lésions sans aggravation et sans transformation en cirrhose (2) (SIDI).

- Rarement, l'H.C.P. évolue vers l'H.C.A. ou la cirrhose (3). Ne s'agit-il pas en fait de fausses H.C.P. diagnostiquées sur la P.B.F. ou surtout de stades inactifs de l'H.C.A. ? (CHRISTOFFERSEN 1974, BAGGENSTOSS 1974).

#### 2 - Evolution spontanée des H.C.A.

Les études de l'évolution naturelle, en l'absence de traitement,



des H.C.A. sont évidemment rares pour des raisons médicales évidentes. (Elles ont pu cependant être conduites avant que l'on ne soit convaincu de l'action des immuno-dépresseurs).

Deux idées s'opposent en ce domaine

- La première qui fait ressortir la gravité des H.C.A.

Il faut surtout retenir les résultats de l'étude randomisée des H.C.A., conduite au Royal Free Hospital pendant 6 ans par COOK et SHERLOCK (1971).

Sur 49 malades, 22 furent traités par corticoïdes et 27 par placebo. On nota 3 décès (sur 22 malades) dans le premier groupe, soumis à la corticothérapie, et par contre le chiffre impressionnant de 17 décès (pour 27 malades) dans le deuxième groupe.

De même l'étude menée par READ et SHERLOCK (1963), mais sur une série moins importante aboutit aux mêmes constatations.

- Par contre, d'autres auteurs ont une idée plus optimiste de l'évolution naturelle des H.C.A.

. DUDLEY (1972) a suivi 25 H.C.A. ; il n'a noté que 5 échecs en 2 ans, échecs par mi lesquels il y eut 3 décès.

. HADZIYANNIS (1970) : après 3 ans d'évolution, il note seulement 3 décès pour 37 cas d'H.C.A.

En fait, nous avons volontairement opposé 2 types de malades : les premiers qu'ont suivi COOK, READ et SHERLOCK, et pour qui le pronostic est gravissime, ont des H.C.A. auto-immunes.

Pour les deuxièmes, porteurs d'H.C.A. virales, le pronostic est donc plus favorable.

Schématiquement, l'évolution des H.C.A. (quelle que soit leur étiologie) peut se faire suivant : (voir schéma)

## 1 - L'amélioration : 3 possibilités.

### - Passage à l'hépatite chronique persistante (4)

Pour la plupart des auteurs, c'est un signe de rémission, en particulier pour SUMMERSKILL (1972).

### - Stabilisation des lésions (5)

Elle aboutit à une guérison ne laissant que pour séquelle une fibrose lobulaire (ALAGILLE 1963, ETIENNE 1968, KERN, KOPPICH 1963, MAC LACHLAN 1965).

Une telle lésion n'affecte en rien l'état fonctionnel du foie dans la mesure où aucun remaniement important ne vient l'apparenter à celui de la cirrhose.

### - Régression totale des lésions (6)

Il n'est pas souvent facile de préciser les critères affirmant la guérison complète de l'H.C.A. Deux conditions sont essentielles : (PIANTE 1970)

. La possession de documents histologiques qui viendront parfois contredire les données de la clinique et de la biologie. Certains auteurs vont jusqu'à exiger deux P.B.F. pour affirmer la guérison ! (STOICULESCU).

. Un recul suffisant, au moins de nombreux mois, après l'arrêt du traitement.

## 2 - L'aggravation

- Les signes d'activité persistent (échec du traitement) ou rechutent à l'arrêt du traitement: SOLOWAY (1972).

- Peu à peu, dans des temps très variables, s'installe une cirrhose d'abord compensée ; par la suite elle se décompense ou non, dans des délais encore variables (7).

- Très rarement, pour les H.C.A. virales avec Ag Au l'évolution sera hâtée par un cancer du foie.

Il existe cependant des difficultés certaines pour apprécier, par la seule P.B.F., l'évolution des H.C.A. Ainsi le simple contrôle histologique peut être facteur d'erreurs importantes (THOMAS, CAROLI 1972) :

- . Erreurs par défaut : méconnaître une cirrhose en concluant à de simples séquelles fibreuses inactives.

- . Ou par excès inversement, le diagnostic de cirrhose étant porté abusivement.

## LES FACTEURS DU PRONOSTIC

---

---

### PLAN

#### I - LE TERRAIN

##### A - Age - Sexe

##### B - Tares - Maladies associées

- 1 - Diabète
- 2 - Grossesse
- 3 - Alcoolisme
- 4 - Malnutrition
- 5 - Les immuno-déprimés (en particulier dans l'insuffisance rénale chronique)

##### C - Facteurs génétiques

#### II - LES FACTEURS ETIOLOGIQUES

##### A - L'antigène Australia

- 1 - A la phase initiale de l'hépatite
- 2 - Persistance de l'Ag Au après la phase aiguë

##### B - L'auto-immunité

##### C - Autres étiologies

#### III - LES FACTEURS FAVORISANTS

##### Les modalités du traitement à la phase aiguë

- Mesures hygiéno-diététiques
- La corticothérapie

#### IV - LES ELEMENTS CLINIQUES ET LE BILAN BIOLOGIQUE

##### A - Mode de début de la maladie

- 1 - Sur le plan clinique
- 2 - Sur le plan biologique

##### B - Valeurs pronostiques de la surveillance clinique et biologique après la phase aiguë

- 1 - Clinique
- 2 - Bilan hépatique

##### C - Valeur pronostique du bilan immunologique

- 1 - Les immunoglobulines
- 2 - Les anticorps anti-organes
- 3 - A.C.A.N., anti D.N.A., cellules L.E.
- 4 - Autres examens immunologiques

#### V - VALEUR PRONOSTIQUE DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE

##### A - Etude analytique : pronostic de chaque lésion élémentaire

##### B - Corrélation entre groupements lésionnels et évolution lointaine

- 1 - Hépatite chronique persistante
- 2 - Hépatite chronique agressive
- 3 - Hépatite subaiguë avec bridging
- 4 - Hépatite subaiguë avec nécrose multilobulaire.

## I - LE TERRAIN

### A - Age et sexe

Nous avons déjà constaté dans le premier chapitre les divergences entre 2 groupe d'auteurs, divergences expliquées en fait par l'étiologie de l'H.C.A.

- En cas d'H.C.A. auto-immunes, il s'agit surtout de jeunes femmes.
- Par contre, en cas d'H.C.A. virales, la maladie intéresse plus volontiers les hommes au-delà de 30 ans.

En fait ces études (déjà citées plus haut) rendent compte de la moyenne d'âge et de la prédominance masculine ou féminine dans tel type d'H.C.A. Mais quel est le pronostic ultérieur des H.C.A. en fonction de ces 2 éléments ?

Pour certains auteurs, l'âge et le sexe ne semblent pas avoir d'influence sur le devenir de l'hépatite chronique (READ 1963, MISTILIS 1970).

Le pronostic des H.C.A. est en fait conditionné surtout par l'étiologie plus que par l'âge ou le sexe des malades.

Par contre, sans évoquer le cas particulier des H.C.A., beaucoup d'auteurs ont noté, au cours des hépatites virales, une évolution plus souvent prolongée, plus souvent fatale, chez les sujets âgés (SAINT 1953, FENSTER 1965, ANDERSEN 1967). Ces constatations sont en accord avec la statistique de MOSLEY (1965) portant sur 538 cas d'hépatites, et démontrant une mortalité 4 fois plus importante chez les malades de plus de 65 ans que ceux de moins de 35 ans (il est vrai que cette étude englobe les hépatites aiguës graves).

### B - Tares et maladies associées

#### 1 - Le diabète

Sa fréquence est importante dans les H.C.A.

MUTING (1968) a bien démontré le risque de chronicité de l'hépatite chez les diabétiques.

## 2 - La grossesse

Nous emprunterons largement notre bibliographie à la thèse d'ARANY (1973).

Rappelons que l'hépatite virale est la cause la plus fréquente des ictères de la grossesse.

Bien que l'évolution bénigne soit de règle (HURWITZ et LEVY, cités par ARANY), la grossesse confère cependant à l'hépatite des caractères évolutifs particuliers, suivant le moment de la grossesse.

- Lorsque l'hépatite apparaît pendant le 1er trimestre, la fréquence des formes prolongées et chroniques apparaît plus importante.

ARANY : 11 hépatites pendant le 1er trimestre

3 formes prolongées ou à rechute

3 évolutions chroniques.

- Par contre, l'incidence de ces formes est moindre si l'hépatite survient plus tard, au 2ème ou au 3ème trimestre.

Mais dans ces cas, l'hépatite est souvent cholestatique, mais ceci sort du cadre de notre étude.

ARANY : 16 observations d'hépatites aux 2ème et 3ème trimestres : elle constate 2 évolutions prolongées, une chronique. En fait la fréquence importante de ces formes prolongées et chroniques (9 sur 27 malades) ne se retrouve pas dans la littérature : elle est peut-être expliquée, dans cette thèse, par le mode de "sélection" des malades, pour la plupart hospitalisés précisément en raison de cette évolution inhabituelle.

## 3 - L'alcoolisme

Dans nos contrées, l'alcoolisme tient une place prépondérante.

- FODOR (1964) le retrouve dans 25 % de ses hépatites chroniques ; CACHIN (1957) l'individualise dans des proportions analogues (10 fois sur 29 cirrhoses post-hépatiques).
- Peut-on attribuer à ce facteur éthylique la survenue d'hépatites chroniques plus souvent chez l'adulte que chez l'enfant ?

#### 4 - La malnutrition

Associée aux agressions infectieuses parasitaires, elle peut expliquer les résultats de REYNAUD (1965). Cet auteur compare l'évolution immédiate et ultérieure de l'hépatite virale chez les Européens et les Africains, vivant à Dakar.

Si l'évolution immédiate est analogue dans les 2 groupes raciaux, les rechutes et l'évolution cirrhogène sont environ 6 fois plus fréquentes chez l'Africain. (Il faut signaler que tous les malades ont été contaminés dans le même territoire d'endémie et soumis au même traitement).

Un travail effectué en 1968 au Ghana par MORROW et SMETANA confirme aussi l'incidence des formes prolongées dans ce pays.

Mais en fait, ces études posent aussi bien le problème de l'intervention de facteurs génétiques.

#### 5 - Les immuno-déprimés

L'hépatite virale, chez ces malades, se caractérise par une expression clinique et une évolution particulière, qui expliquent bien l'importance des phénomènes immunitaires dans l'hépatite virale.

- A la période aiguë, rappelons que les signes cliniques sont frustes, l'hépatite en général anictérique. Le taux de transaminases est peu élevé (en général inférieur à 200 unités) : le plus souvent elle est découverte grâce à la pratique d'examen systématiques.

Chez ces malades, soumis à la "contagion hospitalière", l'importance de l'antigène Australia n'est pas à souligner.

- Souvent l'évolution est chronique, à bas bruit, et pourtant volontiers cirrhogène, marquée par la persistance le plus souvent de l'Ag Au dans le sérum.

Le cas le plus fréquent est bien sûr celui des hémodialyses chroniques, chez qui elle constitue un véritable fléau, expliqué aussi par le contage hospitalier (Thèse DUPUY 1975).

Il existe d'autres cadres pathologiques moins fréquents :

- les drogués (SUTNICK 1969)
- les trisomies 21, les malades atteints de lépre lépromateuse (BLUMBERG 1967)
- On peut encore y rattacher les malades dont l'immunité a été "décapitée" à la phase aiguë de l'hépatite par un traitement immuno-suppresseur (corticoïde ou azathioprine) HEULLY (1971).

### C - Les facteurs génétiques

Ils pourraient rendre compte des particularités cliniques, biologiques ou immunologiques des hépatites observées dans différents pays. (Nous avons par exemple constaté la plus grande fréquence des H.C.A. auto-immunes dans les pays anglo-saxons.)

De nombreux travaux viennent appuyer l'existence de ces facteurs génétiques.

#### 1 - Mise en évidence des dysprotéinémies familiales

- CAVELL (1965) a retrouvé une hypergammaglobulinémie dans la famille maternelle d'une fillette de 11 ans atteinte d'hépatite lupoïde.
- MAC LACHLAN (1965), examinant 28 parents proches de 9 malades atteints d'hépatite lupoïde, a retrouvé 7 fois une hypergammaglobulinémie nette avec présence d'anticorps antinucléaires, et chez 5 autres des tests

sérologiques de la syphilis faussement positifs.

- Enfin, GALBRAITH (1972) a retrouvé aussi chez les familles de 33 malades atteints d'H.C.A. davantage d'auto-anticorps (anti-mitochondries, anti-muscle lisse et antinucléaires) chez un groupe témoin apparenté aux malades.

## 2 - On a même décrit de rare cas familiaux d'H.C.A.

JOSKE (1970) a publié le cas d'une famille dont 5 membres avaient une H.C.A. et dont 8 avaient des tests immunologiques anormaux (augmentation des Ig G).

Ainsi, dans l'H.C.A., il pourrait exister une anomalie génétique de la synthèse des immunoglobulines, due peut-être à des perturbations chromosomiques.

On sait par exemple, la survenue fréquente de maladies auto-immunes chez les sujets porteurs d'une dysgénésie gonadale (STREIFF 1969).

Ainsi, BERENI (1970) a-t-il constaté un trait thalassémique chez de nombreux malades dont l'hépatite prenait une évolution prolongée ou chronique.

Surtout MAC KAY (1972) a retrouvé dans les H.C.A. une fréquence exagérée du groupe leucocytaire H.L.A. 1-8.

En conclusion, ces constatations peuvent indiquer qu'une hépatite virale peut évoluer tout à fait différemment chez un sujet normal et chez un autre qui présente des troubles génétiques du métabolisme protéique, responsable de la synthèse d'anticorps (FODOR 1965).

## II - LES FACTEURS ETIOLOGIQUES DE L'HEPATITE

### A - L'antigène Australia

#### 1 - A la phase initiale d'hépatite aiguë

a) Pour la plupart des auteurs, l'hépatite B est de pronostic plus réservé que l'hépatite A.

- Non seulement, les hépatites B simples, d'évolution bénigne, sont plus longues que les hépatites A ( KRUGMAN et GILLES 1967, 1970).

- Surtout, elles sont greffées à long terme de formes plus souvent prolongées et chroniques (environ 3 à 4 fois plus que les hépatites A) : NIELSEN (1971), NACARRATO (1972), HADZIYANNIS (1972).

Ainsi au cours des hépatites avec Ag Au, l'incidence des formes prolongées ou chroniques est de 15 % en Italie, 10 % au Danemark et de 8 % en Grèce.

b) L'étude en microscopie électronique des sérums Ag Au+ peut-elle avoir un intérêt pronostique à cette phase aiguë ?

NIELSEN (1971), en examinant, à posteriori, les sérums de 8 malades dont l'hépatite allait virer à la chronicité découvrit, à la phase aiguë initiale, un nombre important de particules en cocarde (ou particules de Dane).

Cependant, ces travaux pourtant très importants, n'ont pas reçu d'autre confirmation.

c) Le sous-type antigénique de l'Ag Au a-t-il une valeur pronostique ?

- NIELSEN et LE BOUVIER (1973) ont suivi l'évolution de 100 hépatites Ag Au+ en fonction du sous-type : celles du type "ad" auraient une évolution plus sévère.

En fait, cette hypothèse n'a pas été reprise par d'autres auteurs : il semble plutôt que ces sous-groupes antigéniques soient liés à l'origine géographique du malade et à des facteurs épidémiologiques (GORDON 1972, LE BOUVIER 1972).

## 2 - Persistance de l'Ag Au après la phase aiguë

a) De très nombreux auteurs ont démontré le rôle joué, dans l'induction d'une hépatite chronique, par la persistance de l'Ag Au après la période aiguë.

Citons (car il est impossible d'être exhaustif) : KRUGMAN (1970), NIELSEN (1971), HADZIYANNIS (1970-1972), DUDLEY, FOX et SHERLOCK (1971).

L'article de NIELSEN est sans doute le plus probant. Parmi 112 malades qui ont fait une hépatite aiguë de type B avec Ag Au, il put individualiser 2 groupes :

- le premier (88 malades) chez qui l'Ag Au disparaît rapidement en moins de 3 mois. Parmi ces 88 malades, 47 purent être suivis par des contrôles histologiques : il n'existait que 6 cas d'hépatite chronique (11 %).

- Par contre, dans le deuxième groupe, où l'Ag Au persistait (11 malades), toutes les P.B.F. ont révélé des images d'hépatite chronique (100 %).

b) A l'inverse, au cours d'une H.C.A. "virale" (avec Ag Au), la disparition de l'Ag Au signifie-t-elle la guérison de la maladie ?

- En premier lieu, il faut encore s'assurer qu'il ne s'agisse pas d'une disparition temporaire seulement de l'Ag Au.

Le phénomène a été souvent observé (WRIGHT 1969, DEMEUNELAERE 1971, GENTILINI 1972, VAN WAES 1974).

En fait, il semble que l'on doive surtout incriminer le manque de sensibilité des méthodes de dosage, en cas de taux très bas d'Ag Au, plutôt qu'une véritable disparition (HADZIYANNIS 1972).

- En fait, pour la plupart des auteurs, la véritable disparition de l'Ag Au dans les H.C.A. virales paraît être un signe d'excellent pronostic.

. Certains auteurs, il est vrai, n'observent pas de différence, par la suite, dans l'évolution de l'H.C.A. (SHULMAN 1971, SELMAIR 1971).

. Mais, pour le plus grand nombre, cette "sero-conversion" annonce la guérison de l'H.C.A. (WRIGHT 1969, MULLER 1971, THOMAS 1973, VAN WAES 1974).

Bien entendu, la guérison de l'H.C.A. n'est possible que si les lésions ne sont pas devenues irréversibles (THOMAS 1973, VAN WAES 1974).

## B - L'auto-immunité

Rappelons qu'il s'agit là d'un facteur étiologique présumé d'un type d'H.C.A., survenant volontiers chez les jeunes femmes, avec signes systémiques extra-hépatiques et un contexte immunologique riche.

1 - Nous avons déjà constaté la plus grande gravité de l'évolution spontanée dans ce type d'H.C.A.

2 - Mais, même avec un traitement bien conduit, l'évolution vers la cirrhose paraît presque inévitable (SHERLOCK 1974).

- La mortalité est la plus grande pendant les 2 premières années de l'évolution, alors que l'activité de l'hépatite est à son maximum (SHERLOCK 1974).

Pour MISTILIS, 2/3 des malades décèdent pendant les 5 premières années suivant le début.

Dans une autre série (READ 1963) la moyenne de survie est aussi très basse : 3 ans et demi.

- Pour d'autres auteurs, par contre, (SUMMERSKILL 1974) la guérison est cependant possible.

En fait, il s'agit d'hépatites chroniques décelées et traitées très précocement (10 semaines après le début de l'hépatite) : ainsi ces critères de chronicité paraissent à beaucoup très criticables.

Notons par ailleurs que ce travail n'a pas retrouvé, à l'inverse des autres publications, de différence évolutive entre les 2 principaux groupes étiologiques.

#### C - Autres étiologies - Facteurs prédisposants

##### Les H.C.A. toxiques

Provoquées par    - laxatifs à l'Oxyphénisatine  
                      - Methyldopa  
                      - Isoniazide

La guérison dépend évidemment de l'arrêt de l'intoxication, dans la mesure où les lésions de cirrhose n'ont pas eu le temps de se développer (MADDREY).

### III - LES FACTEURS FAVORISANTS

#### Les modalités de traitement à la phase aiguë

##### A - Mesures hygiéno-diététiques

- Le régime Personne n'a remarqué d'évolution plus défavorable parmi les malades qui ne suivaient pas de régime à la période initiale de l'hépatite (FODOR 1964).

- L'influence du repos est par contre plus difficile à juger

. Lors d'une enquête effectuée de 1951 à 1961 et portant sur 460 malades, NELSON (1954) et NESZJER (1963) ont remis en cause le dogme de la nocivité de l'effort physique.

. STRODER (1965) a affirmé aussi l'inefficacité du repos.

. Abondant dans ce sens, REPSHER et FREEBERN (1969) rapportent les résultats d'une importante étude contrôlée, conduite chez 2 groupes de 199 soldats, atteints d'hépatite virale, au Vietnam.

- Dans le premier groupe, les malades sont restés au lit.

- Dans le deuxième, les soldats non seulement ne sont pas astreints au décubitus, mais surtout ils sont soumis à un exercice physique intensif, de 3 heures par jour (en particulier une course journalière d'un "mile") ; bien entendu à condition que les signes fonctionnels ou généraux le permettent, mais sans considération des anomalies biologiques

Les auteurs n'ont pu noter aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes, quant à la durée de la maladie et à la fréquence des rechutes.

A cette série de travaux, 2 notes discordantes :

. FODOR (1962) observe une altération des tests enzymatiques

après un effort physique standard.

. Et MAC LACHLAN (1965) a noté, dans les H.C.A., une perturbation plus marquée des tests biologiques après un effort physique.

Cependant, en considérant surtout les articles de REPSHER et NELSON, il faut souligner la difficulté d'interprétation des résultats ; en particulier, nous ne connaissons pas l'évolution ultérieure de ces malades considérés comme guéris.

Enfin, il s'agit, dans ces études de médecins militaires, de sujets jeunes, en excellente santé physique avant la survenue de l'hépatite.

En fait, de l'analyse de la littérature (PIANTE 1970), il ressort finalement que le problème du repos est un faux problème : la majorité des auteurs sont d'accord pour laisser au lit les malades qui se sentent fatigués, pour autoriser les autres à se lever dès que leur état s'améliore.

## B - Traitement précoce par les corticoïdes

### 2 périodes dans l'appréciation des résultats.

a) Une première période, de 1950 à 1960 environ : c'est le "triomphe" de la corticothérapie précoce prônée avec enthousiasme par de très nombreux auteurs.

- En particulier, en France, CACHIN et CAROLI (1959) tirent des conclusions très favorables : non seulement "l'efficacité sur l'ictère est proportionnelle à la précocité d'application de la corticothérapie", mais surtout "la corticothérapie précoce décapite l'évolution de l'hépatite et prévient les complications évolutives".

b) A l'engouement initial va succéder un certain septicisme

et même un coup de frein très net !

- De nombreuses études contrôlées, randomisées, ne montrent pas de différence évolutive immédiate (en particulier BLUM et STUTZ sur 457 cas d'hépatites aiguës ; ROUX 1967 : 580 cas) suivant la prescription ou non des corticoïdes.

- Par contre ces études font état de nombreuses complications de la corticothérapie.

- Et surtout, l'accent a été mis sur la fréquence des rechutes en particulier à l'arrêt des corticoïdes.

. Dès 1953, EVANS et Coll. signalent que le pourcentage de rechutes s'élève à 20 % chez les malades traités à l'A.C.T.H., alors qu'il ne dépasse pas 1 % chez les autres malades.

. Plus tard, de nombreux auteurs vont aussi remarquer la fréquence des rechutes (BERENI 1963, FRITZ 1965, BLUM et STUTZ 1969).

- D'autre part enfin, non seulement la corticothérapie précoce ne peut éviter l'apparition d'une hépatite chronique ou d'une cirrhose (CAROLI 1967, MISTILIS 1970). Mais en plus elle paraît même favoriser la survenue de certaines évolutions prolongées cirrhogènes :

ROUX (1967) : Parmi 298 malades atteints d'H.V. aiguë traités par corticoïdes, il existe :

- 11 % d'ictères prolongés
- 6 % de rechutes
- 4 % d'hépatites chroniques ou de cirrhose

Parmi les 282 malades qui n'ont pas été traités par corticoïdes :

- 7 % d'ictères prolongés
- 2,4 % de rechutes
- 0 hépatite chronique ou cirrhose.

De même, BLUM et STUTZ (1969) retrouvent une incidence d'hépatites chroniques plus importante dans l'hôpital qui utilise des corticoïdes.

#### IV - LES ELEMENTS CLINIQUES ET LE BILAN BIOLOGIQUE

##### A - Mode de début de la maladie

##### 1 - Sur le plan clinique

De très nombreux travaux ont bien démontré que les formes anictériques avaient une évolution souvent chronique :

- 5 fois plus d'évolution cirrhogène pour TRAD (1968)
- La plupart des auteurs anglo-saxons (SHERLOCK, MACKAY, MISTILIS, SUMMERSKILL) insistent sur le mode de début silencieux des H.C.A., sans épisode d'hépatite aiguë typique.
- HADZIYANNIS (1974) : 42 % des hépatites B, à début anictérique, évolueraient vers la chronicité. Par contre cette évolution ne se verrait que pour 3,7 % des hépatites B à début ictérique.

Néanmoins, beaucoup d'hépatites chroniques peuvent débiter exactement comme des hépatites banales, par un ictère franc : ainsi, pour THOMAS et CAROLI (1972) et VAN WAES (1974) 2/3 d'hépatites chroniques débuteraient par une hépatite ictérique.

##### 2 - Sur le plan biologique

- A la période d'hépatite aiguë, un chiffre très élevé de transaminases (supérieur à 3000 unités) n'a pas d'incidence quant à l'évolution ultérieure.
- Mais surtout, il faut noter avec THOMAS et CAROLI (1972) le plus mauvais pronostic évolutif des malades qui ont un taux de transaminases peu élevé.

Ainsi, THOMAS retrouve, parmi les malades qui devaient ultérieurement décéder ou développer une cirrhose, un taux moyen de transaminases

2 fois moins élevé que chez les malades qui allaient guérir (c'est-à-dire qui ont fait une simple hépatite prolongée).

- Dans cette étude, THOMAS et CAROLI n'ont pas observé de différences significatives quant au pronostic des autres tests hépatiques.

- D'autres auteurs, par contre, ont souligné le lien avec l'intensité de la bilirubinémie (toujours à la phase initiale bien entendu) : BOIVIN et FAUVERT 1963, REPSHER 1969). Un taux initial de bilirubine supérieur à 150 mg serait plus fréquemment retrouvé dans les formes prolongées.

Mais en fait, l'élévation initiale de la bilirubine ne peut être un signe d'évolution vers une hépatite chronique.

- S'il a une valeur pronostique immédiate (risque d'hépatite grave mortelle) l'importance du déficit du complexe prothrombinique n'en a aucune pour prévoir l'évolution lointaine (BOIVIN 1963, LAVERDANT 1969).

## B - Valeurs pronostiques de la surveillance clinique

### et biologique après la phase aiguë

C'est en général après le 3ème mois, quand l'hépatite est sortie du cadre de sa banalité, que les malades sont adressés au spécialiste.

#### 1 - Sur le plan clinique

Depuis longtemps, POPPER et SHAFFNER (1957), après d'autres auteurs, ont insisté sur l'absence de parallélisme anatomo-clinique des hépatites chroniques. Cependant certains éléments doivent éveiller l'attention des cliniciens et faire suspecter une hépatite chronique ou en voie de chronicité.

a) Signes cliniques hépatiques

- La prolongation de l'ictère

Pour CACHIN (1970), son maintien au-delà du 2ème mois doit faire craindre le passage à la chronicité.

- L'hépatomégalie

Fréquemment rencontrée dans les H.C.A. ; en général dure, un peu sensible (2/3 des cas pour ALPERT 1969). Elle signe une évolution cirrhogène quand elle reste constante, bien que LAVERDANT (1969) ne veuille établir aucun parallélisme entre le volume du foie et la gravité de la maladie.

- La splénomégalie

Se voit surtout dans les H.C.A. (ALPERT 1969, MISTILIS 1970) ; elle signe elle aussi une évolution cirrhogène.

b) Signes fonctionnels

- L'asthénie et la dyspepsie appartiennent aussi bien aux séquelles banales de l'hépatite virale qu'aux hépatites chroniques ; elles ne sont donc pas un signe d'évolutivité (MARTINI 1974).

- Les douleurs de l'hypochondre droit, par contre, sont souvent présentes dans les hépatites cirrhogènes : 50 % pour LAVERDANT (1969).

c) L'association de signes systémiques extra-hépatiques

Ils sont bien entendu très évocateurs d'une H.C.A. auto-immune MISTILIS (1970) attache une valeur pronostique plus grave, dans le grou-

pe des H.C.A., à l'atteinte colique, qui apparaît très rare cependant en Europe.

En résumé, les signes énumérés plus haut (douleurs abdominales, ictère à rechute ou prolongé, hépatomégalie) affirment sans doute une hépatite chronique quand ils existent plusieurs mois après l'hépatite aiguë ; cependant, ils n'ont pas de valeur pronostique car ils peuvent exister aussi bien dans les hépatites chroniques persistantes (de très bon pronostic, nous le verrons plus loin) que dans les H.C.A. d'évolution plus sévère (sauf l'ictère) : PIANTE (1970).

## 2 - Le bilan hépatique

### a) Syndrome de rétention biliaire

#### - La bilirubinémie

Le taux de bilirubine directe est bien sûr parallèle à l'intensité de l'ictère, dont la prolongation au-delà du 2ème mois, rappelons le, doit faire craindre le passage à la chronicité (CACHIN 1970).

Toutefois, au 3ème mois de l'évolution, THOMAS et CAROLI (1972) n'ont pas constaté que le taux de bilirubine avait une valeur pronostique.

Plus tardivement par contre, au stade d'hépatite chronique active, la bilirubine reste modérément élevée entre les poussées évolutives, (surtout pour les H.C.A. auto-immunes) pour ne s'élever franchement que lors des poussées évolutives de la maladie (SHERLOCK 1974, MISTILIS 1970, HADZIYANNIS 1974, THALER 1974).

Cependant on peut observer même dans les H.C.A. auto-immunes 20 % de formes anictériques et dans les H.C.A. virales la bilirubine est

souvent normale en dehors des poussées évolutives (HADZIYANNIS 1974, SHERLOCK 1974).

- Les phosphatases alcalines

Elles ont été rarement prises en considération dans le pronostic des hépatites prolongées.

Pourtant, THOMAS et CAROLI, au 3ème mois, notent un taux nettement plus élevé chez les malades qui vont développer une cirrhose ; ceci a d'autant plus de valeur que ni la bilirubine totale, ni le cholestérol ne possèdent à ce stade la même valeur pronostique, et que, avant ce 3ème mois, les phosphatases alcalines sont égales dans les 2 groupes évolutifs (1e hépatites prolongées simples - 2e hépatites cirrhogènes).

b) Syndrome de cytolyse

Depuis les travaux de WROBLINSKI (1955) on sait que la persistance d'une hypertransaminémie peut traduire le maintien d'un processus évolutif.

- Au 3ème mois de l'évolution : elles n'ont pas de valeur d'après CAROLI et THOMAS pour séparer les évolutions prolongées simples des évolutions cirrhogènes, à l'inverse des phosphatases alcalines.

- Par la suite, le dosage des transaminases pose plusieurs problèmes :

. Valeurs comparatives des T.G.O. et des T.G.P.

Lors de la surveillance des hépatites chroniques, les auteurs français dosent plutôt les T.G.P., à l'inverse des anglo-saxons.

Pour CLEMENSON (1969) le taux des T.G.O. est supérieur à celui des T.G.P. (donc c'est l'élément pronostique le plus fidèle) pour 65 % des S.C.A.

De même pour THALER (1974) le taux des T.G.O. est aussi plus élevé dans les H.C.A.

Par contre, ce serait l'inverse pour les hépatites chroniques persistantes et prolongées.

Par contre, KALLAI (1964) et WROBLINSKI trouvent un taux de T.G.P. supérieur à celui des T.G.O. dans les hépatites chroniques.

. Signification d'une hypertransaminémie isolée persistante

Pour LEVINE (1970) et SIDI (1974), elle traduit le plus souvent une hépatite chronique persistante, dont le diagnostic n'est cependant assuré qu'après étude histologique.

. Variations du taux des transaminases dans les hépatites chroniques

De même que la bilirubine, le taux de transaminases est généralement plus élevé dans les H.C.A. auto-immunes que dans les H.C.A. virales (SHERLOCK 1974, MISTILIS 1970, HADZIYANNIS 1974).

Pour SOLOWAY et SUMMERSKILL (1972), le signe de rémission biologique des H.C.A. est marqué par le retour à des taux normaux ou très modérément élevés des T.G.O., avec normalisation des autres tests biologiques.

Mais il est évident que le retour à la normale des transaminases ne signifie pas la guérison de l'H.C.A., car le malade reste toujours exposé à une rechute ultérieure (SOLOWAY 1972).

. Corrélations histo-biologiques

Pour CACHIN (1967) et KALLAI (1964), la concordance est peu satisfaisante, la persistance d'une nécrose s'accompagnant parfois d'un taux normal de transaminases.

De même pour SOLOWAY (1972) le retour à la normale des transaminases

(rémission biologique) ne s'accompagne que plus tardivement d'une rémission histologique.

Par contre, PIANTE (1970) note qu'une hypertransaminémie s'accompagne toujours d'une atteinte histologique parenchymateuse, bien que les signes observés soient plus une dégénérescence hépatocytaire qu'une véritable nécrose.

#### Etude des autres enzymes

Elle ne semble pas apporter des renseignements supplémentaires.

BOIVIN et FAUVERT (1964) ont noté un parallélisme étroit entre l'Ornithyl - Carnaby - Transférase et les T.G.P. ; mais l'activité des T.G.P. resterait plus longtemps pathologique.

L'analyse différentielle des coenzymes de la lactico-déshydrogénase apporterait selon DEMEUNELAERE (1968) des informations pronostiques : une élévation du taux de L.D. H 5, quelque soit celui des transaminases, serait un signe défavorable au cours d'une hépatite chronique ; à l'inverse le retour à la normale de la L.D.H.5, alors que persiste une hypertransaminémie, serait un signe favorable.

Enfin, l'étude des autres éléments biologiques du syndrome cytolytique ne paraît pas avoir d'intérêt au cours des hépatites chroniques (BOIVIN et AUZEY 1962, HOENIG 1968).

#### c) Le syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire

Les accidents majeurs cliniques, de l'insuffisance hépato-cellulaire ne surviennent qu'après suppression de près de 80 % du parenchyme ; quant à l'insuffisance hépatique purement biologique (sans signes cliniques), elle n'apparaîtrait qu'après destruction d'au moins la moitié de la masse cellulaire hépatique (FAUVERT 1964).

C'est dire le peu de sensibilité de ces tests biologiques, mais également la gravité de l'existence d'un syndrome biologique d'insuffisance cellulaire, qui fait suspecter une cirrhose, déjà bien sévère (FAUVERT 1964, LAVERDANT 1969, MISTILIS 1970)

Au 3ème mois de l'évolution des hépatites, THOMAS et CAROLI (1972) notent un taux d'accélélerine significativement chez les malades qui allaient guérir par la suite.

#### d) Syndrome inflammatoire

- Ces mêmes auteurs (THOMAS et CAROLI), trouvent également, toujours après 3 mois d'évolution, un taux de gammaglobulines plus bas chez les malades qui allaient guérir (18,3 % contre 28 % chez ceux qui allaient développer une cirrhose).

La plupart des auteurs accordent aussi une grande place à l'hypergammaglobulinémie dans le pronostic des hépatites prolongées et chroniques

BECKER et SHERLOCK (1970) relèvent dans les hépatites chroniques persitantes un retour à la normale des gammaglobulines après la 1ère année ; ce serait donc un indice de bon pronostic.

READ (1963) : un pic gamma distinct et étroit serait caractéristique de l'H.C.A.

Depuis la plupart des auteurs ont bien sûr retrouvé l'importante hypergammaglobulinémie des H.C.A., surtout majeure dans les H.C.A. auto-immunes.

Cependant, READ, SHERLOCK et MISTILIS (1968) ont décrit quelques rares H.C.A. sans hypergammaglobulinémie.

La positivité des tests de floculation est également proportionnelle à l'hypergammaglobulinémie, encore qu'ils soient moins fidèles.

LAVERDANT (1969) note une hypergammaglobulinémie durable dans toutes ses H.C.A. cirrhogènes, mais constate que le test de Mac Lagan et la réaction de Hanger ne restent perturbés que dans la moitié des cas.

D'autre part, une positivité légère des tests de floculation, dissociée, se prolongeant pendant des mois ou même des années, peut être une simple séquelle d'une hépatite virale, qui ne traduirait donc aucune lésion évolutive (CAROLI 1967)

e) Epreuves de traversée hépatique

- La B.S.P. a surtout été étudiée, ainsi que le test au Rose Bengale (voir plus haut).

- Pour HOANCA, le test au Rose Bengale n'est très perturbé qu'en cas d'hépatite chronique très sévère.

f) Autres examens biologiques

- Taux sérique d'acide biliaire

MAKINO (1969) et NEALE (1971) ont noté au cours de diverses hépatopathies, en particulier au cours des hépatites chroniques, une augmentation du taux sérique d'acide biliaire.

KORMAN et SUMMERSKILL (1974) ont retrouvé, en mesurant par dosage radio-immunologique (R.I.A.) le taux d'acide biliaire à jeun, une corrélation très nette entre des taux élevés et les signes d'activité de l'H.C.A.

Surtout, ils ont dosé ces acides biliaires (par R.I.A.) dans 2 groupes d'H.C.A.

. Un premier groupe (A) de 22 malades qui n'ont pas rechuté

après arrêt du traitement.

. Un deuxième groupe (B) de 16 malades, qui devaient rechuter après l'arrêt du traitement (arrêt motivé là-aussi par la rémission de l'H.C.A.).

Fait important, ces auteurs ont noté une différence significative, au stade de rémission biologique et histologique, entre 2 groupes.

. Dans le groupe A (22 H.C.A.), 15 avaient des valeurs normales, 7 fois des valeurs à peine supérieures à la normale.

. Par contre dans le groupe B (16 malades), 4 seulement avaient un taux normal et 12 un taux d'acide biliaire très nettement élevé.

Par la suite, quand les malades du groupe B devaient rechuter, 6 mois plus tard, ces différences s'accrochèrent puisque tous les malades du groupe A (en rémission) avaient un taux normal et tous ceux du groupe B un taux très nettement élevé.

## C - Valeur pronostique du bilan immunologique

Nous n'envisagerons pas dans ce chapitre l'Ag Au dont l'intérêt pronostique a été étudié plus haut.

### 1 - Les immunoglobulines

Nous avons déjà noté au cours des H.C.A. l'élévation prépondérante des Ig G. ; mais pour certains auteurs, (FEIZI) l'élévation des Ig M. et des Ig A. serait aussi très fréquente.

Selon SCHMIDT (1968), des taux anormalement et durablement élevés d'Ig M. évoqueraient le passage à la chronicité.

GAVRILA (1968) attribue aussi un mauvais pronostic (risque de cirrhose) à l'augmentation des Ig M. et des Ig G.

De même, pour PIROTTE (1970), l'augmentation des Ig M. paraît liée à l'agressivité d'une hépatite.

Enfin, chez 88 malades atteints d'H.C.A., SOLOWAY (1972) note une bonne corrélation entre l'évolution et le taux des Ig G. :

- les Ig G. s'abaissent en cas de rémission
- elles restent inchangées en cas d'échec du traitement.

### 2 - Les anticorps anti-organes

Essentiellement, nous considérons les anticorps anti-muscle lisse et anti-mitochondries.

Nous avons déjà noté leur fréquence dans les H.C.A. auto-immunes dont l'évolution est particulièrement sévère.

THOMAS et CAROLI (1972), étudiant 100 hépatites chroniques, les

retrouvent essentiellement chez celles dont la maladie apparaît "active" (poussées évolutives, association de signes systémiques).

Cependant leur présence a été à plusieurs reprises signalée au cours d'hépatites aiguës banales, dans des proportions variables : 60 % des cas pour FARROW (1970), mais le plus souvent rarement (DONIACH 1966, WITTINGHAM 1966, WRIGHT 1970, DAMBRIN 1972).

Ainsi, leur présence au stade aigu initial de l'hépatite virale ne paraît avoir aucun intérêt pronostique (FARROW 1970, RIBET 1972).

Pendant l'évolution des H.C.A. auto-immunes, l'A.M.L. apparaît lors des poussées évolutives de la maladie pour diminuer ou disparaître lors des rémissions (ALPERT 1969, WHITTINGHAM et MACKAY 1966, SOLOWAY 1972).

### 3 - Les cellules de Hargraves, A.C.A.N. et anti-D.N.A.

#### a) Cellules de Hargraves

Leur découverte par MACKAY et JOSKE (1965) dans les hépatites cirrhogènes a permis d'isoler une forme particulière, appelée hépatite lupoïde.

En fait, cette hépatite lupoïde, nous l'avons expliqué plus haut, paraît faire partie intégrante, à part entière, du groupe des H.C.A.

Cependant, dans les H.C.A., et ceci a bien été démontré par SOLOWAY (1972), l'existence du phénomène L.E correspond à des formes cliniques plus sévères avec :

- . des perturbations biologiques hépatiques plus importantes
- . sur le plan histologique, une plus grande fréquence de lésions d'hépatite subaiguë.

Ces faits sont soulignés aussi par d'autres auteurs (MAC KAY 1965; SHERLOCK 1968).

( A l'inverse de ces travaux, par contre, MAC LACHLAN 1965, GELZAYD 1967, MISTILIS 1970 ne retrouvent aucune différence histologique, évolutive ou immunologique dans les H.C.A. suivant la présence ou non de cellules L.E.).

Mais ces opinions divergentes se rejoignent en ce qui concerne l'évolution des H.C.A. même pour SOLOWAY (1972), qui rappelons le note des signes plus sévères dans les hépatites avec cellules L.E.; l'évolution ultérieure devant être identique dans les 2 groupes (avec ou sans cellules de Hargraves).

Enfin, pendant les phases de rémission de l'H.C.A., les cellules L.E. disparaissent le plus souvent (MAC KAY 1956, SOLOWAY 1972).

D'autre part, ces cellules seraient observées surtout aux phases initiales de l'H.C.A. ( MAC LACHLAN 1965).

Ces éléments peuvent peut-être expliquer les divergences importantes dans les pourcentages de positivité des cellules de Hargraves dans les H.C.A.

#### b) Les anticorps antinucléaires

Leur valeur pronostique est différemment interprétée.

Pour MONIER (1970), la présence simultanée d'A.C.A.N. à titre élevé et d'A.M.L., représente un facteur pronostique péjoratif, faisant craindre une évolution sévère.

A l'opposé, LEVY et CAROLI (1969), les retrouvent dans la plupart des affections hépatiques (mêmes les hépatites aiguës banales) ; ils ne leur accordent qu'une valeur pronostique très limitée.

#### 4 - Autres examens immunologiques

##### - Complément sérique

La plupart des composants du complément sont synthétisés par le foie : aussi la baisse du complément sérique traduit-elle plus une insuffisance hépato-cellulaire que l'existence de mécanismes immunologiques faisant intervenir le complément (FINLAYSON 1972).

##### - Tests de Waaler Rose et au latex

Bien que peu spécifique de l'H.C.A., un test au latex fortement positif serait un argument en faveur de la plus grande sévérité de l'H.C.A. (LEVY - CAROLI 1969).

Les autres tests immunologiques semblent avoir peu d'intérêt dans le pronostic des hépatites.

V - VALEUR PRONOSTIQUE DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE

A - Etude analytique des lésions

Peu d'auteurs ont étudié de façon précise la valeur pronostique de chaque signe histologique.

Retenons surtout THOMAS et CAROLI (1972) et CHRISTOFFERSEN (1974).

1 - THOMAS et CAROLI (1972)

a) Au cours des 3 premiers mois, trop peu de malades ont été biopsés pour tenter d'établir statistiquement un pronostic histologique ; il leur a cependant semblé, qu'à ce stade, des lésions inflammatoires majeures, l'existence de signes d'agressivité même (nécrose péri-portale, tronçonnement des travées par la sclérose) pouvaient exister aussi bien chez les malades qui allaient rapidement guérir, que chez ceux dont l'évolution était plus sévère.

b) Après le 3ème mois

- La réaction Kuppférianne, évaluée sur la biopsie la plus précoce après le 3ème mois, est significativement plus importante chez les malades qui vont guérir.

- La fibrose par contre, est beaucoup plus développée pour les hépatites d'évolution cirrhogène.

2 - CHRISTOFFERSEN (1974)

a) Au cours de l'hépatite aiguë

L'étude rétrospective de 25 biopsies d'hépatites aiguës qui allaient

devenir par la suite des H.C.A., révèle un pourcentage important de lésions sévères :

- . 4 avec des nécroses confluentes
- . 5 avec des anomalies de l'hépihélium des canaux biliaires.

Par contre, chez 13 malades qui eurent par la suite une hépatite chronique persistante, l'aspect histologique était celui d'hépatite aiguë banale.

b) Après le 3ème mois

L'étude analytique des lésions histologiques des H.C.A. montre la fréquence et le mauvais pronostic des anomalies de l'hépihélium des canaux biliaires ; dans la moitié des cas où de telles lésions étaient présentes, l'H.C.A. devait évoluer vers la cirrhose.

B - Corrélation entre groupements lésionnels et évolu-

tion lointaine

1 - Les hépatites chroniques persistantes (H.C.P.)

- La plupart des études montrent le bon pronostic des H.C.P.

. BECKER (1970) : 20 observations d'H.C.P. suivies de 2 à 14 ans (6 ans en moyenne); pour tous les malades, très bonne évolution, sans cirrhose.

- Surtout SIDI : 100 malades suivis pendant 10 ans, aucune évolution cirrhogène.

Il n'a cependant noté aucune guérison mais la simple persistance de ces lésions minimes.

- Parfois cependant les H.C.P. pourraient évoluer défavorablement (vers l'H.C.A. et même la cirrhose)

. SELMAIR, VIDO (1969) : 5 malades sur 30 qui avaient sur la première biopsie des lésions d'H.C.P., ont évolué vers l'H.C.A.

. CHRISTOFFERSEN sur 16 malades a noté 2 fois une évolution défavorable (une fois en H.C.A., une fois en cirrhose).

. BAGGENSTOSS (1974) a même observé des lésions d'H.C.P. se transformant en hépatite subaiguë avec nécrose multilobulaire.

- En réalité, ces auteurs estiment qu'il s'agit en fait non d'H.C.P. véritables, mais plutôt d'H.C.A., biopsées :

. soit à un stade de rémission (la transformation d'une H.C.A. en H.C.P. est pour SOLOWAY (1972) un signe histologique de rémission).

. soit dans une zone hépatique de moindre agressivité (nous avons déjà vu que ces lésions sont hétérogènes et irrégulièrement réparties dans le parenchyme hépatique).

Ces observations rappellent donc l'intérêt, comme le souligne SIDI (1974) de réaliser au moins 2 P.B.F. à plusieurs mois d'intervalle pour affirmer le diagnostic d'H.C.P.

## 2 - Les hépatites chroniques agressives (H.C.Ag)

a) Classiquement, l'aspect histologique d'H.C.Ag confère à l'hépatite un mauvais pronostic

Cette thèse a été défendue par de nombreux auteurs

- DE GROOTE et POPPER (1968) et DESMET

"L'hépatite chronique aggressive est considérée comme l'expression

morphologique de la progression vers la cirrhose!" L'importance de cet ensemble de lésions histologiques (en particulier la Piece Meal Necrosis) fut établie d'abord sur des données empiriques, déduites de l'analyse statistique d'un très grand nombre de biopsies (POPPER 1966).

ALPERT (1969) souligne la signification péjorative de l'association de 4 particularités histologiques (toutes retrouvées dans l'H.C.Ag) :

- . l'envahissement de la région lobulaire péri-portale par l'exsudat inflammatoire.
- . la nécrose des hépatocytes de la plaque limitante
- . la fibrose s'étendant dans le lobule, à partir de l'espace porte, et disséquant les groupes cellulaires par de fins septa fibreux.
- . les modifications de l'infiltrat cellulaire avec le remplacement progressif des lymphocytes par des plasmocytes.

La combinaison de 3 au moins de ces 4 critères se retrouve dans les H.C.A. les plus graves.

- La gravité évolutive des H.C.Ag est attestée par d'autres nombreuses publications :

. rappelons les évolutions gravissimes des H.C.A. (non traitées) suivies par COOK (1971) et READ (1963).

. RUYTERS et PIROTTE (1972) : sur 9 H.C.Ag (non cirrhogènes), 8 évoluèrent vers la cirrhose.

. CHRISTOFFERSEN (1974) : 65 H.C.Ag suivies par des P.B.F. répétées : 39 % d'évolution cirrhogène (26 malades).

b) Cependant, pour certains auteurs, "l'agressivité" (comme l'a définie DE GROOTE et Coll.) ne représente pas un facteur pronostique de gravité évidente.

- THOMAS (1972)

"L'agressivité" jugée parmi 100 hépatites chroniques ne permet pas de différencier ceux qui vont guérir ou développer une cirrhose.

Elle permet seulement de distinguer ceux qui devaient guérir de ceux qui devaient décéder.

- BAGGENSTOSS (1974)

L'H.C.Ag n'a pas la gravité évolutive qui lui est classiquement attribuée.

|             |                                           |
|-------------|-------------------------------------------|
| 24 H.C.Ag : | 11 malades : amélioration (H.C.P.)        |
|             | 3 : guérison                              |
|             | 8 : pas de changement                     |
|             | 2 seulement : évolution cirrhogène (8 %). |

- VIDO (1969) a recueilli des observations identiques à celles de BAGGENSTOSS.

Ainsi, l'H.C.Ag serait pour cet auteur un stade résolutif d'autres lésions histologiques plus sévères (voir plus loin).

- MISTILIS (1970) enfin n'attribue pas à l'agressivité une valeur pronostique péjorative : d'ailleurs, dans son importante étude, il ne différencie pas les hépatites chroniques actives et persistantes.

3 - Les hépatites subaiguës avec "bridging" (S.H.B.)

- BOYER et KLATSKIN (1972), lors d'une étude rétrospective de 52 malades présentant des signes histologiques de S.H.B., mirent en évidence une évolution particulièrement sévère : 37 % de cirrhose, 19 % de décès.

- BAGGENSTOSS (1974) et Coll.

Parmi 26 malades porteurs de lésions du type S.H.B., ils ont observé :

- . 26 % d'évolution cirrhogène (7 malades)
- . 2 malades : pas de changement
- . 8 amélioration (relative) en H.C.Ag
- . 5 rémission (H.C.P.)
- . 3 évolution vers la nécrose multilobulaire.

Les zones de nécrose en pont sont remplacées par un collapsus, puis par des septa fibreux avec souvent "linkage" de l'espace porte à la veine centro-lobulaire.

Ces notions confirment donc le concept de POPPER (1970) qui estimait que ces zones de "bridging" représentaient une étape vers la formation de septa fibreux.

4 - Les hépatites subaiguës avec nécrose multilobulaire  
(S.H.M.N.)

Parmi 20 malades présentant une telle lésion sur la première biopsie où le diagnostic d'hépatite chronique active a été porté

- . 8 (40 %) ont eu une cirrhose
- . 4 : pas de changement
- . 1 : décède (pas de biopsies)
- . 2 : évolution vers l'H.C.Ag
- . 5 : rémission (H.C.P.)

Il ressort aussi de cette série que beaucoup de ces malades (au moins 9/20) ont eu, à un moment quelconque de l'évolution de leur hépatite subaiguë des images d'H.C.Ag, qui apparaissaient là encore être un stade résolutif.



3 ème PARTIE

T R A I T E M E N T   D E S   H E P A T I T E S

P R O L O N G E E S   E T   C H R O N I Q U E S

---

P L A N

Introduction

I - MOYENS THERAPEUTIQUES

A - Mesures hygiéno-diététiques

- 1 - Le repos
- 2 - Le régime

B - Les corticoïdes

- 1 - Action physio-pathologique
- 2 - Action thérapeutique dans les hépatites prolongées et chroniques
  - a) Dose et durée du traitement
  - b) Effets immédiats, à court terme
  - c) Effets à plus long terme
  - Etudes contrôlées
- 3 - Incidents et accidents

C - Les antimétaboliques

- 1 - Action physio-pathologique
- 2 - Les produits utilisés, dose, durée
- 3 - Actions thérapeutiques
  - a) Effets immédiats à court terme
  - b) Effets à long terme
  - Etudes contrôlées
- 4 - Incidents et accidents.

D - Etudes comparées : Corticoïdes - immunosuppresseurs

E - Traitement combiné : corticoïdes - Azathioprine

F - Autres traitements

## II - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

A - Les hépatites prolongées

B - Les hépatites chroniques persistantes

C - Les hépatites chroniques actives

1 - Traitement d'attaque

2 - Traitement d'entretien

3 - Indications particulières

4 - Problème de l'arrêt du traitement.

Un certain nombre d'éléments rend difficile l'appréciation de la valeur des traitements proposés aussi bien pour les hépatites prolongées que chroniques :

En premier, l'évolution capricieuse des hépatites soumises spontanément à des améliorations ou à des poussées évolutives.

C'est pourquoi, la discussion de l'efficacité des traitements devrait en théorie résulter d'études statistiques. Or, celles-ci ont leurs exigences et leurs limites (BERTRAND et TREPO 1973).

#### Parmi les exigences

- . recueil d'un nombre suffisant de malades
- . un diagnostic porté sur des critères (cliniques, biologiques et histologiques bien établis)
- . une posologie standardisée pendant une durée suffisamment prolongée
- . surveillance d'un groupe témoin traité par placebo.

#### Parmi les limites

- . malades traités à des stades différents
- . difficulté d'appréciation histologique sur de petits fragments biopsés, aggravée par l'existence de lésions pluri-focales
- . possibilité de rémission et même de guérison spontanée.

C'est pourquoi, même les études les mieux conduites doivent être toujours interprétées avec une certaine réserve.

## I - MOYENS THERAPEUTIQUES

### A - Mesures hygiéno-diététiques

#### 1 - Le repos

- Nous avons déjà envisagé plus haut le rôle (discuté) du repos dans la prévention des hépatites chroniques.

- Le bénéfice du repos dans le traitement des hépatites chroniques est encore plus difficile à établir ; cependant la plupart des auteurs le préconisent

. constatant une aggravation biologique après un effort physique, FODOR (1964), préconise un repos strict

. SCHALM (1962) suggère une véritable cure sanatoriale, mais il ne rapporte aucune étude contrôlée.

. Au minimum, ETIENNE (1968), interdit toute activité avant d'avoir obtenu une stabilisation biologique durable.

. Enfin ARNAUD (1971) estime que l'effort physique aggrave l'évolution de l'H.C.A.

Pour expliciter ces modifications après l'effort en position debout, ROWELL et Coll. (1964) ont évoqué le rôle joué par la diminution du flux splanchnique.

En fait, à l'heure actuelle, en l'absence de statistiques étendues et comparatives, une conclusion valable est impossible à formuler.

#### 2 - Le régime

Institué souvent par le malade lui-même, qui tend d'ailleurs parfois à l'exagérer, il est en fait souvent inutile. Mais là encore

plus, peu de travaux se sont attachés à ce problème.

Il ne s'agit là en fait que de petits moyens. Le traitement des hépatites prolongées et chroniques repose sur les traitements immunosuppresseurs :

- . les corticoïdes
- . les antimitotiques et antimétabolites

Ils ont en effet en commun

- un effet immunosuppresseur (pour les antimétabolites et à un degré moindre pour les corticoïdes)
- un effet anti-inflammatoire, majeur pour les corticoïdes, à un moindre degré pour certains immuno-suppresseurs.

Plus récemment, d'autres drogues ont été proposées (sérum anti-lymphocytaire, pencillamine).

## B - Les corticoïdes

### 1 - Action physio-pathologique

- Ils agissent essentiellement par leur action inflammatoire sur les macrophages et accessoirement par inhibition de la synthèse des protéines anticorps (BACH 1971).
- D'autre part, ils augmentent l'ARN ribosomal et font apparaître un nouveau type d'ARN messager (DREWS 1967).
- En plus, ils augmentent la synthèse hépatique de l'albumine (CAIN 1970).

Si leur utilisation à la phase aiguë de l'hépatite paraît dangereuse, car ils pourraient freiner les défenses immunologiques naturelles mises en jeu dans l'hépatite, par contre, à la phase d'hépatite chronique ils semblent s'imposer pour tenter de corriger une réponse immunologique imparfaite (DUDLEY, FOX 1972).

## 2 - Action thérapeutique dans les hépatites prolongées et chroniques

Il est impossible de citer toutes les publications se rapportant à ce chapitre, et c'est pourquoi nous nous attacherons à rappeler les travaux que nous jugeons les plus importants, en particulier les études randomisées.

### a) Doses et durée du traitement corticoïde

- La plupart des auteurs s'accordent pour préconiser une dose d'attaque comparable, de 50 à 80 mg de corticoïdes par jour, qui sont diminués progressivement par la suite. (CACHIN 1967, ETIENNE 1968, MAC KAY 1965, HECHT 1967, SHERLOCK 1974, SUMMERSKILL 1972).

- La dose d'entretien varie peu (10 à 30 mg par jour); la majorité d'entre eux réduisent la dose initiale en 2 à 3 mois.

SCHWARTZMAN (1965) souligne qu'il convient de déterminer une dose seuil efficace, variable avec chaque malade, visant à empêcher de nouvelles poussées évolutives et qui soit la plus basse possible.

### b) Effets immédiats, à court terme

Il n'est guère de contestation au sujet de l'effet souvent spectaculaire entraîné par la corticothérapie, effet immédiat tant clinique que biologique. Par contre leur action (immédiate) sur le plan histologi-

que est plus discutée.

Sur le plan clinique, l'état général s'améliore (READ, SHERLOCK 1963) les signes fonctionnels s'amendent (MAC LACHLAN 1965).

Sur le plan biologique et immunologique, on note dans la plupart des cas :

- une chute de la bilirubine, des transaminases
- une diminution nette de la V.S. et des réactions inflammatoires (MAC LACHLAN 1965, SHERLOCK 1963)
- l'amélioration des tests de traversée hépatique (ALBOT 1969, READ 1963)
- l'atténuation des réactions immunologiques (SOLOWAY 1972, READ 1963).

Ainsi, malgré certains échecs possibles, les corticoïdes ont une action immédiate très favorable, sur l'état clinique et biologique.

Sur le plan histologique, les opinions sont beaucoup plus réservées :

. Certains auteurs leur prêtent une nette amélioration histologique (POPPER 1961, PAGE et GOOD 1960, MAC KAY 1963).

. Pour d'autres, par contre, l'opinion est tantôt plus nuancée (MAC LACHLAN 1965), tantôt franchement pessimiste (MISTILIS 1963, SHERLOCK et READ 1963).

#### c) Effets à long terme de la corticothérapie

Là encore, les opinions sont bien divergentes.

- Pour la plupart des auteurs, si la corticothérapie n'empêche pas toujours l'évolution vers la cirrhose, elle en réduit néanmoins la fréquence ; et elle permet d'obtenir, dans un nombre de cas non négligeable,

sinon la guérison, tout au moins la stabilisation de l'H.C.A. (MAC KAY 1963, CACHIN 1964, ALAGILLE 1963, ETIENNE 1968).

- Certains auteurs par contre sont moins affirmatifs

Pour MAC LACHLAN (1965) les rechutes surviennent dès que l'on tente de réduire les doses à moins de 15 mg/jour.

MAC KAY (1963) estime que les corticoïdes ne guérissent pas la maladie, mais qu'ils ne font qu'améliorer la situation ; cette opinion a été partagée aussi un temps par SHERLOCK (1966).

Aussi, devant ces opinions si diverses (quant à l'évolution histologique à court terme et surtout l'évolution globale à long terme), l'intérêt des études randomisées devient évident.

3 études ont été publiées depuis 1970 : 2 mettent en évidence l'action bénéfique de la corticothérapie dans le traitement des H.C.A., en la comparant aux placebos. La dernière par contre met en doute son action favorable.

COOK, MULLIGAN et SHERLOCK (1971) ont traité 22 H.C.A. par cortisone (15 mg/jour pendant 2 à 6 ans) et 27 autres H.C.A. par placebo.

Dans la série traitée par corticoïdes, ils ont observé de bien meilleurs résultats cliniques et biologiques et surtout une survie bien supérieure (3 décès chez les malades soumis à la corticothérapie, contre 17 dans le 2ème groupe).

SOLOWAY (1972)

18 H.C.A. traitées par 20 mg de Solupred par jour (après une dose d'attaque de 60 mg/jour sont comparés à 17 autres traités par placebo.

Ils notent 2 échecs seulement dans le premier groupe contre 12

dans le 2ème groupe.

L'amélioration, quand elle se produit, est d'abord clinique puis biologique ; ce n'est que plus tard (6 mois en moyenne que survient aussi la rémission histologique.

Par contre, MISTILIS et BLACKBORN (1970) ont comparé 36 H.C.A. traitées par corticoïdes à 32 malades témoins sans traitement.

Les résultats sont les mêmes, avec en particulier autant de pourcentage de décès : les décès surviennent cependant plus tard dans le premier groupe (traité par corticoïdes).

### 3 - Incidents et accidents

La place n'est pas ici de décrire toutes les complications possibles de la corticothérapie.

Il paraît néanmoins utile de rappeler la fréquence des complications notées dans les plus grandes séries.

#### a) Incidents

En particulier, un syndrome cushingoïde est très fréquemment observé (ETIENNE 1968, SHERLOCK 1968). Il est parfois très gênant en particulier quand il s'agit de femmes jeunes.

b) Les accidents (en particulier digestifs, métaboliques et ostéoarticulaires).

Ils sont tout de même très fréquents chez ces malades qui suivent un traitement corticoïde au long cours.

D'après SOLOWAY (1972), ils existent pour plus de 5 % des malades traités pendant plus d'un an.

## C - Les antimitotiques et antimétabolites

### 1 - Actions physio-pathologiques

Ils semblent agir en bloquant la différenciation cellulaire, entre la reconnaissance et la production d'anticorps et même la reconnaissance lymphocytaire (BACH 1971).

D'autre part, certains antimétabolites ont aussi une action anti-inflammatoire puissante.

### 2 - Les produits utilisés - Posologie

3 sont surtout utilisés ; le 4ème est encore expérimental.

#### - L'Azathioprine (Imurel \*) :

Les doses journalières varient selon les auteurs :

- . 50 à 100 mg/j (ETIENNE 1968, SOLOWAY 1972)
- . ou bien, doses plus importantes pouvant aller jusqu'à 200 mg/j (CACHIN 1967, HECHT 1967, MAC KAY 1968).

#### - La 6 mercaptopurine (Purinethol)

Les doses sont comparables à celles de l'Imurel, variant selon les écoles de 50 à 200 mg/j.

#### - Le Chloraminophène :

Les doses journalières sont de 0,1 à 0,2 mg/j (AMIEL 1967).

### 3 - Actions thérapeutiques

#### a) Effets à court terme

#### Cliniques et biologiques

Comme les corticoïdes, ces médicaments entraînent le plus souvent une amélioration clinique et biologique rapide ; en particulier, diminu-

tion de l'ictère, même parfois après échec d'une corticothérapie préalable (CACHIN 1967, MAC KAY 1963, PAGE 1964, DEMEUNELAERE 1968).

De même ces auteurs notent une nette amélioration biologique et immunologique, bien que la baisse des transaminases soit moins rapide qu'avec les corticoïdes (PAGE 1964).

De plus, l'hypergammaglobulinémie diminue moins nettement (MISTILIS 1970, MURRAY - LYON 1973).

#### Effets histologiques

Malgré des échecs certains, nombre d'auteurs notent une bonne diminution de la réaction inflammatoire (KOSAKA 1966).

#### b) Effets à long terme

Plus encore que pour la corticothérapie, il est difficile de se prononcer sur l'effet à long terme des immunosuppresseurs.

#### - Certains auteurs ont obtenu des succès importants

Surtout DEMEUNELAERE (1968) a traité 30 hépatites lupoïdes par immunosuppresseurs seuls, et il a obtenu dans tous les cas, avec la 6 - mercaptopurine, une rémission clinique et biologique.

- Par contre d'autres auteurs n'ont pas obtenu d'aussi bons résultats, d'où l'intérêt, là-aussi, d'études contrôlées randomisées.

Enfin, aucun travail n'est à retenir en dehors de celui de SOLOWAY (1972) et Coll.

Ces auteurs ont traité 14 H.C.A. par l'azathioprine (100 mg/j) et 14 autres par un placebo.

Dans les 2 groupes, ils constatèrent un nombre d'échecs important  
  . 13 dans le groupe témoin

. 9 dans le groupe traité par azathioprine; de plus parmi les autres malades, aucun n'a eu de rémission complète.

#### 4 - Complications des immunosuppresseurs

Là non plus, nous ne voulons pas citer toutes les complications possibles d'un traitement par les immunosuppresseurs, mais nous voulons attirer l'attention sur les incidents et accidents le plus souvent rencontrés par les cliniciens.

a) Nous classerons simples incidents, les troubles digestifs fonctionnels, observés après ingestion d'azathioprine ou de 6 mercaptopurine : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales.

Leur fréquence est mal définie ; ils sont habituellement transitoires, mais néanmoins obligent parfois à baisser ou même arrêter la thérapeutique.

b) Beaucoup plus sévères sont les accidents hépatiques ou médullaires

##### - Les complications hépatiques

Il peut paraître paradoxal d'utiliser, dans le traitement de certaines hépatopathies, des drogues toxiques pour le parenchyme hépatique.

Ainsi, la toxicité de l'Imurel est nulle à des doses de 2,5 mg/kg/j si le foie est sain ; alors qu'elle ne l'est plus en cas d'atteinte hépatique préalable, même pour des doses plus faibles de 1,5 mg/kg/j (MISTILIS 1972).

Dans le traitement des hépatites chroniques, l'observation d'une telle toxicité est fréquente si on recherche sa traduction biologique

(essentiellement hyperbilirubinémie, et ascension des transaminases).

De telles altérations biologiques ont été notées par la plupart des auteurs, mais à des fréquences variables : 25 à 50 % pour ROBERT (1968), 15 % pour MAC KAY (1968).

Par contre, cette hépatotoxicité n'apparaît que pour 2 malades seulement de la série de SOLOWAY (1972).

Pour notre part, il nous paraît difficile de comprendre comment ces auteurs peuvent différencier, devant une aggravation des constantes biologiques, une éventuelle toxicité des immunosuppresseurs d'une aggravation propre, résistante à la thérapeutique, de l'hépatite chronique.

Ainsi pour HECHT (1967) et MAC KAY (1968) par exemple, l'apparition d'un ictère ne constitue pas une raison suffisante pour arrêter le traitement immunosuppresseur.

Par contre, PAGE (1964) se demande si dans quelques cas, l'évolution vers le coma hépatique terminal ne serait pas favorisé par ce traitement.

- Les complications médullaires sont mieux connues

Elles doivent être prévenues par la surveillance régulière de la formule sanguine ainsi que des plaquettes et même pour certains du myélogramme (SHERLOCK 1968). La tolérance de l'azathioprine est la même que celle de la 6 mercaptopurine. Tous deux sont mieux tolérés que le chloraminophène (MAGYAR 1969).

Enfin, rappelons le risque tératogène des immunosuppresseurs et l'existence d'autres complications plus rares (pulmonaires ...).

D - Etudes comparées des corticoïdes et des immunosuppresseurs

Peu d'études randomisées ont été menées à bien jusqu'à ce jour :  
pourtant les 3 publications que nous allons décrire sont contradictoires.

MAC KAY (1968) traite 2 groupes de 15 H.C.A. pendant 2 à 3 ans,  
le premier par Prednisone, le deuxième par Imurel.

Il note dans les 2 groupes une amélioration clinique et biologique,  
dans les 3 premiers mois ; par la suite, l'amélioration se poursuit pour  
les 2 groupes et après 2 ans de traitement, l'auteur conclut à l'équiva-  
lence de ces 2 traitements. Il insiste cependant sur la plus grande fré-  
quence des complications de la corticothérapie prolongée.

Tel est sensiblement l'avis de MURRAY - LYON (1973) qui donne ce-  
pendant un léger avantage aux corticoïdes sur le taux de survie.

Là aussi ils entraînent des complications bien plus fréquentes :

22 H.C.A. traitées par 15 mg de Prednisone

Survie à 2 ans = 95 %

Mais 32 % de complications

25 H.C.A. traitées par 75 mg d'Imurel

Survie à 2 ans = 72 %

Peu de complications (pourcentage ?)

Par contre, l'étude de SOLOWAY (1972) tourne très nettement à l'avan-  
tage des corticoïdes :

18 H.C.A. traitées par corticoïdes (60 mg/j puis dose d'entre-  
tien = 20 Mg/j):

Seulement un échec

Mais 20 % de complications.

14 H.C.A. traitées par Imurel (100 mg/j) :

6 échecs.

En définitive, si l'on veut bien comparer l'action des corticoïdes et de l'azathioprine dans le traitement prolongé des H.C.A., on peut avancer les conclusions suivantes :

- Les corticoïdes apportent un meilleur confort clinique et une amélioration biochimique plus franche ; mais ils exposent les malades à des complications plus nombreuses, obligeant souvent à les arrêter après 1 an.

- Avec l'azathioprine, la situation clinique est moins florissante, le profil biologique moins amélioré ou parfois même aggravé (effet toxique sur l'hépatocyte) ; mais la seule complication véritable (aplasie médullaire) est rare.

- Enfin, ces deux traitements ont en commun :

- . l'inefficacité sur les H.C.A. arrivées au stade de cirrhose
- . l'incertitude sur le devenir histologique
- . l'incertitude sur la possibilité de rechute après arrêt du traitement (BERTRAND, TREPO 1973).

#### E - Traitement combiné : corticoïdes - azathioprine

1 - KNOLLE et MEYER (1971) ont soumis 35 H.C.A. au traitement combiné : faible en corticoïdes (5 mg/j), fort en azathioprine (2 - 3 mg/kg/jour) pendant au moins 6 mois.

La mise en oeuvre du traitement était précédée de 6 mois d'observation.

Ils ont observé dans la plupart des cas (sauf ceux déjà au

stade de cirrhose) une amélioration biologique et histologique.

2 - DE GROOTE et Coll. ont traité 28 H.C.A. par un traitement combiné, mais à des doses différentes : corticoïdes (15 à 20 mg/j) et Imurel (50 mg/j).

Ils retirent une impression très favorable sur les plans cliniques et biologiques et une amélioration histologique.

Ils retiennent surtout la prévention de l'évolution cirrhogène, tout en remarquant que l'évolution de l'H.C.A. est imprévisible, certains sujets pouvant guérir spontanément.

3 - Aussi l'étude de SOLOWAY (1972), la seule randomisée est capitale.

Dans cette publication, le traitement combiné (50mg Imurel/j plus 10 mg/j de Solupred) apparaît d'égale valeur à la corticothérapie seule (à la dose de 20 mg/j).

14 malades soumis au traitement combiné : 3 échecs seulement.

Rappelons que dans cette étude, les traitements par corticoïdes seuls ou associés à l'azathioprine sont bien supérieurs à l'azathioprine seule ou aux placebos.

#### F - Autres traitements

En fait ils semblent encore être du domaine expérimental.  
(sérum anti-lymphocytaire, penicillamine).

## II - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### A - Les hépatites prolongées

A l'heure actuelle, il nous paraît impossible de préciser au mieux le traitement des hépatites prolongées.

BOUREL et BRISSOT (1975) rendent compte de ces problèmes :

"On ne soulignera jamais assez les difficultés du thérapeute aux lendemains d'une hépatite virale qui ne suit pas la voie habituelle.

Avant qu'on ne puisse parler de chronicité vraie (vers le 6ème mois), se situent 2 à 4 mois particulièrement angoissants pendant lesquels la décision d'abstention ou d'intervention (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs) est bien souvent affaire de mode, voire d'impression ou d'expérience clinique".

Ceci est si bien vrai que très peu de publications actuelles rendent compte du traitement des hépatites prolongées.

Rappelons le travail de LAVERDANT (1974), pour qui la persistance d'altérations fonctionnelles hépatiques, même au-delà du 2ème mois, n'impose pas encore la mise en oeuvre d'un traitement actif.

### B - Les hépatites chroniques persistantes

Actuellement, tous les auteurs sont unanimes pour prôner l'abstention thérapeutique ; il faut surtout, dès que cela est possible, faire reprendre une vie normale à ces malades, et ne pas les exposer à des complications dues à des traitements aussi dangereux qu'inutiles.

Inutiles, car SIDI (1974) a soumis 40 de ses 100 H.C.P. à une étude

contrôlée : il a prouvé que la cortisone (30 mg/j pendant 2 mois) n'avait aucun effet sur le taux des transaminases.

### C - Les hépatites chroniques actives

Actuellement, les études randomisées précédemment citées permettent de mieux préciser les indications thérapeutiques dans les H.C.A.

2 modes de traitement sont possibles :

- . corticoïdes seuls
- . corticoïdes (doses moindres) associés à l'azathioprine (traitement combiné).

#### 1 - Le traitement d'attaque

- . si corticoïdes seuls : 60 à 80 mg/j
- . si traitement combiné : 40 mg Solupred + 50 mg Imurel.

#### 2 - Traitement d'entretien

Après avoir progressivement réduit les doses de corticoïdes pour arriver à une dose seuil efficace :

- . soit 20 à 30 mg de Solupred
- . soit 50 mg d'Azathioprine + 10 mg Solupred.

#### 3 - Cas particuliers

Tel type de traitement sera préféré s'il existe une contre-indication à l'un des 2 médicaments, contre-indication initiale ou induite.

Par exemple, si un traitement "combiné" est entrepris, en cas d'apparition de leucopénie, on sera amené à augmenter les doses de corticoïdes pour arrêter l'Imurel.

#### 4 - Modalités de l'arrêt du traitement

C'est là une question particulièrement angoissante pour le clinicien.

- La durée du traitement par les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs dépasse plusieurs mois pour tous les auteurs.

. Certains voudraient même continuer indéfiniment la corticothérapie en raison du risque considérable de reprise évolutive à l'arrêt du traitement (CACHIN 1967, NAUDIN 1968).

. En fait, la plupart des auteurs subordonnent l'arrêt du traitement à la disparition des désordres cliniques, biologiques, voire même histologiques (MAC KAY 1968, SOLOWAY 1972, MISTILIS 1972).

SOLOWAY (1972) propose d'arrêter le traitement en 6 semaines en cas de rémission (normalisation clinique et biologique, stabilisation histologique).

Néanmoins 50 % de ces malades rechutent 6 mois après l'arrêt du traitement.

- Aussi, KORMAN et SUMMERSKILL (1974) dosent-ils, lors de cette rémission (alors que se pose le problème de l'arrêt du traitement) le taux sérique d'acide biliaire.

Si ces taux sont normaux, il est possible d'arrêter le traitement ; dans le cas inverse, toujours après arrêt du traitement, une rechute a toutes les chances de se produire.

MISTILIS (1972) propose d'effectuer, après un essai d'arrêt thérapeutique de 2 mois, le dosage de "S" et "Tm" après double injection de B.S.P. (test de WHEELER).

Si le Tm s'est normalisé, l'H.C.A. a toutes les chances de ne pas rechuter ; dans le cas inverse le traitement devrait être rapidement repris.

4ème PARTIE

---

ETUDE DE 100 HEPATITES

PROLONGEES ET CHRONIQUES

---

P L A N

I - PRESENTATIONS DES 100 HEPATITES

A - Critères de sélection

B - Classification des 100 hépatites

- 1 - Hépatites prolongées
- 2 - Hépatites chroniques persistantes
- 3 - Hépatites chroniques actives

II - EVOLUTION ET TRAITEMENT

A - Hépatites prolongées

B - Hépatites chroniques persistantes

C - Hépatites chroniques actives

- Discussion

III - LES COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

IV - RECHERCHE DES FACTEURS PRONOSTICS

- Méthode d'étude

A - A la phase aiguë initiale

- 1 - Résultats
- 2 - Discussion

B - De 3 à 6 mois

1 - Résultats

2 - Discussion

C - Après 1 an d'évolution

1 - Résultats

2 - Discussion.

## I - PRESENTATION DES 100 HEPATITES

### A - Critères de sélection

Nous avons retenu dans ce travail 100 hépatites prolongées ou chroniques, en fixant comme critères de sélection les éléments suivants :

- Une élévation des transaminases glutamo-pyruviques supérieures, au moins une fois, à 200 unités, après 2 mois d'évolution de l'hépatite.
- Une surveillance du malade supérieure ou égale à 6 mois.
- L'existence d'au moins une ponction biopsie hépatique après 3 mois d'évolution.

Ce mode de sélection revient donc à éliminer les hépatites prolongées sur le mode purement cholostatique, et bien sûr toutes celles qui ont guéri avant 2 mois.

### B - Classification des 100 hépatites

En nous référant aux éléments exposés dans les chapitres précédents, nous avons séparé nos 100 malades en 3 catégories :

- Nous appelons PROLONGEES, les hépatites répondant aux critères de sélection cités plus haut, et qui ont guéri sans apparition de cirrhose, en moins d'un an après l'hépatite aiguë.
- Par hépatite chronique persistante, nous entendons une hépatite qui se prolonge pendant plus d'un an, n'a jamais de signes histologiques

d'agressivité, et bien entendu jamais d'évolution cirrhogène.

- Enfin nous appelons hépatite chronique active, une hépatite qui, soit se prolonge plus d'un an avec des signes histologiques d'agressivité ou de cirrhose, soit affecte déjà, avant un an, une évolution cirrhogène.

Nous voyons donc que les données chronologiques ne sont pas indispensables pour poser le diagnostic d'hépatite chronique active (H.C.A.).

### 1 - Les hépatites prolongées

Dans ce travail nous avons ainsi retenu 40 hépatites prolongées.

#### Répartition suivant l'âge et le sexe

- 26 hommes

- 14 femmes

- Moins de 20 ans : 6 malades (15 %)

. 5 hommes

. 1 femme

- 20 à 40 ans : 26 malades (65 %)

. 18 hommes

. 8 femmes

- Au-dessus de 40 ans : 8 malades (20 %)

. 3 hommes

. 5 femmes.

Nous voyons donc que la plupart de ces hépatites prolongées (80 %) intéressent des sujets jeunes, dont l'âge est inférieur à 40 ans.

Cette prépondérance de sujets jeunes n'est pas étonnante en regard des autres travaux (voir plus haut) qui soulignent la plus grande sévérité évolutive de l'hépatite chez les malades âgés ( WEWALKA )

## 2 - Les hépatites chroniques persistantes (H.C.P.)

10 malades ont pu être classé dans ce type évolutif, parmi lesquels nous dénombrons autant d'hommes que de femmes

- . 5 hommes
- . 5 femmes
  
- Moins de 20 ans : aucun malade
- 20 à 40 ans : 5 malades (50 %)
  - . 3 femmes
  - . 2 hommes
- 40 à 60 ans : 3 malades
  - . 2 hommes
  - . 1 femme
- Au-dessus de 60 ans : 2 malades
  - . 1 homme
  - . 1 femme.

Le faible nombre de ces malades ne permet pas bien sûr de porter un jugement valable, cependant il semble que ces H.C.P. se voient à tous les âges de la vie et n'ont pas de prépondérance masculine ou féminine, ce qui correspond aux données de la littérature (SIDI, BECKER).

## 3 - Les hépatites chroniques actives (H.C.A.)

Nous avons ainsi étudié 50 H.C.A.

- . 22 hommes
- . 28 femmes.

- Moins de 20 ans : une malade (1 femme)
- 20 à 40 ans : 10 malades (20 %)
  - . 8 femmes
  - . 2 hommes
- 40 à 60 ans : 27 malades (54 %)
  - . 15 hommes
  - . 12 femmes
- Au-dessus de 60 ans : 12 malades (24 %).

Nous pouvons remarquer 2 faits importants :

- la fréquence des H.C.A. après 40 ans (78 %), à l'inverse des hépatites prolongées.

Dans ce groupe, il semble exister à peu près autant d'hommes que de femmes (20 hommes, 19 femmes).

- Par contre, parmi les 11 H.C.A. de moins de 40 ans, il existe une prépondérance féminine très nette (9 femmes, 2 hommes).

Nous retrouvons là la proportion notée par nombre d'auteurs, en particulier MISTILIS (1970), SHERLOCK (1974), HADZIYANNIS (1974).



## II - EVOLUTION ET TRAITEMENT

### A - Les hépatites prolongées

Par définition les hépatites prolongées ont toutes guéri avant un an d'évolution.

Néanmoins il peut paraître intéressant de savoir de quelle manière, et avec quel type de traitement elles ont évolué favorablement.

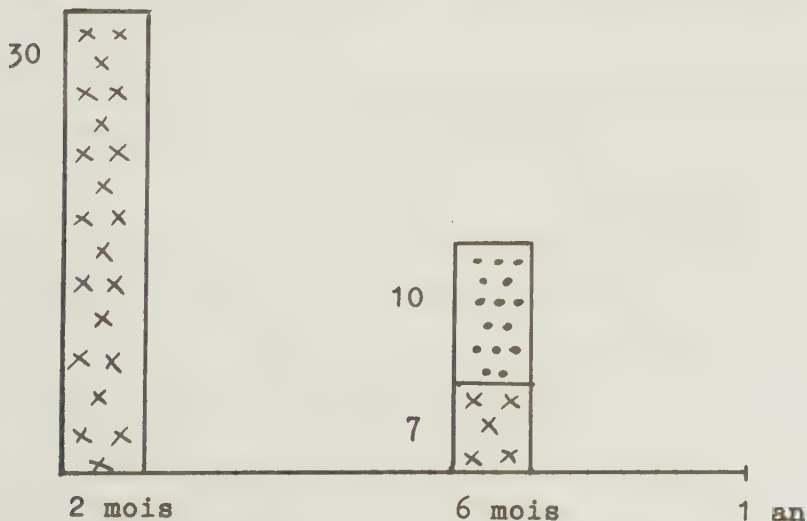
Parmi les 40 hépatites prolongées que nous avons étudié,

#### - 30 ont été diagnostiquées après 2 mois d'évolution

. 23 malades ont été guéris après 4 mois (avec ou sans traitement, nous le verrons plus loin).

. Par contre, nous avons noté 7 échecs après 4 mois (échecs provisoires puisqu'il s'agit d'hépatites prolongées qui ont été guéries par la suite).

- Ainsi, 6 mois après l'épisode aigu initial, 7 hépatites restaient toujours évolutives ; il devait s'y ajouter 10 autres malades pour qui le diagnostic d'hépatite prolongée n'a été posé qu'à ce stade, (il s'agit de malades qui n'avaient pas été hospitalisés auparavant).





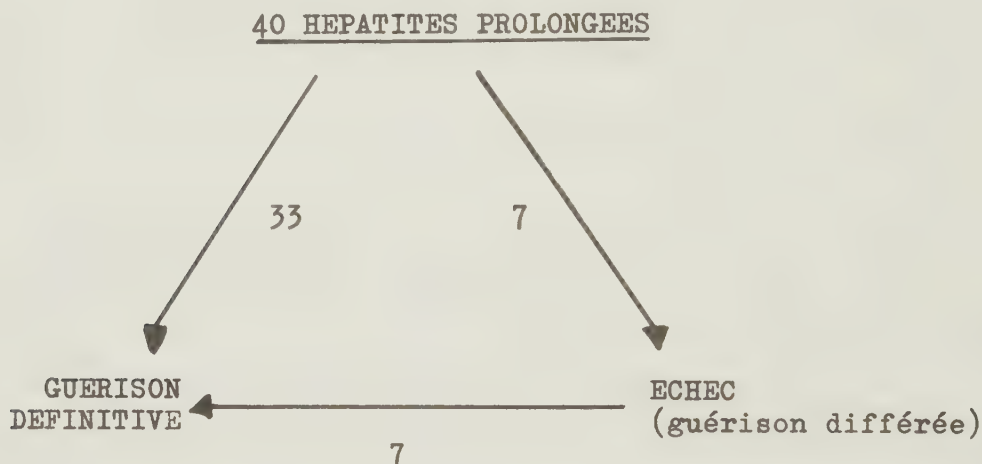
Hépatites diagnostiquées à 2 mois



Hépatites diagnostiquées à 6 mois

Au total, nous avons pu noter :

- 33 évolutions immédiatement favorables
- 7 échecs transitoires.



Sur le plan thérapeutique, et ceci sera redit plus loin, il importe de rappeler qu'il s'agit là d'une étude rétrospective, étudiant parfois des dossiers "datant" de plus de 5 ans : notre attitude aujourd'hui serait sans doute moins "active" qu'elle ne l'était il y a quelques années. D'autre part, l'absence d'étude randomisée, en double aveugle, ne permet pas de tirer des conclusions sur la valeur de telle thérapeutique plutôt que d'une autre.

|                                | :                      | :                     |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------|
|                                | : SUCCES THERAPEUTIQUE | : ECHEC THERAPEUTIQUE |
|                                | :                      | :                     |
| Corticoïdes                    | : 20                   | : 5                   |
| Corticoïdes et<br>Azathioprine | : 9                    | : 2                   |
| Azathioprine                   | : 3                    | : 0                   |
| Pas de traitement              | : 8                    | : 0                   |

#### B - Les hépatites chroniques persistantes (H.C.P.)

Parmi les 10 H.C.P. suivies dans le service, nous avons pu noter :

- 2 guérisons survenues dans des délais de 2 ans pour l'une de 4 ans pour l'autre.

Mais ces guérisons n'ont pu être prouvées que par des examens biologiques et immunologiques strictement normaux, la P.B.F. n'ayant été faite chez aucun de ces 2 malades.

- 5 H.C.P. sont actuellement stabilisées (avec des T.G.P. inférieures à 100 unités).

La surveillance de ces 5 malades varie de 18 mois à 28 mois.

- 3 H.C.P. ne sont pas stabilisées (mais pour 2 d'entre elles, nous ne disposons pas de recul au-delà d'un an).

Bien entendu (par définition), nous n'avons pas observé au cours de ces H.C.P. d'évolution cirrhogène.

Le traitement de ces malades peut se schématiser ainsi :

- 5 traités par corticoïdes
- 2 par immunosuppresseurs seuls
- 2 par corticoïdes et immunosuppresseurs
- 1 pas de traitement.

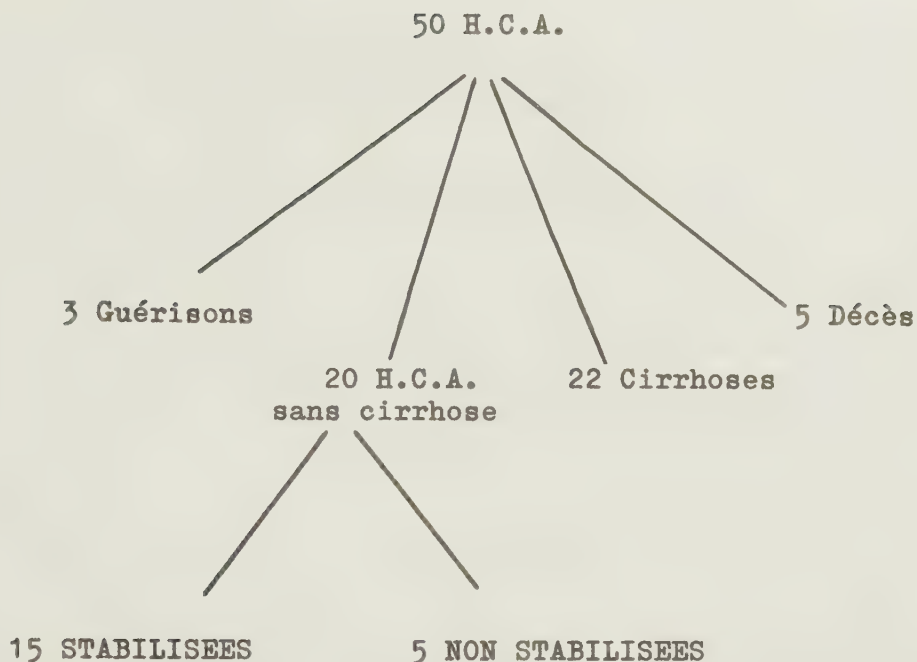
Actuellement cependant, aucun de ces malades n'est traité (la même remarque s'applique aux hépatites prolongées : aujourd'hui notre attitude thérapeutique eut sans doute été différente).

#### C - Evolution de 50 H.C.A. (voir schéma)

La surveillance de ces 50 malades va de 6 mois (pour 2 malades seulement) à 7 ans.

En effet, pour ces 2 malades, nous pouvons affirmer déjà à 6 mois l'existence d'une H.C.A. en raison de l'existence d'une cirrhose.

La moyenne de surveillance des 50 malades est de 34 mois (environ 3 ans).



### 1 - Guérison

3 H.C.A. sont sans doute guéries. Nous précisons "sans doute" car, là encore, la P.B.F. n'a pas complété les bilans biologiques qui s'étaient entièrement normalisés.

### 2 - Stabilisation de l'hépatite

C'est l'absence d'évolutivité de l'hépatite, traduite par des T.G.P. inférieures à 100 sur le dernier bilan observé.

Obtenues pour 33 malades sur 50 (mais sans préjuger de l'évolution cirrhogène ou non), parmi lesquels nous avons pu noter 15 hommes et 18 femmes répartis également dans les tranches de la vie.

3 - Absence de stabilisation : 9 malades surveillés de 6 mois à 5 ans : 5 femmes et 4 hommes.

4 - Evolution cirrhogène

Elle est très fréquente puisque nous l'avons observée pour 22 malades sur 50 H.C.A. (44 %) ; il semble exister une évolution plus volontiers cirrhogène chez les femmes (14 femmes, 8 hommes) et encore plus chez les femmes jeunes : 8 sur 14 ont moins de 40 ans.

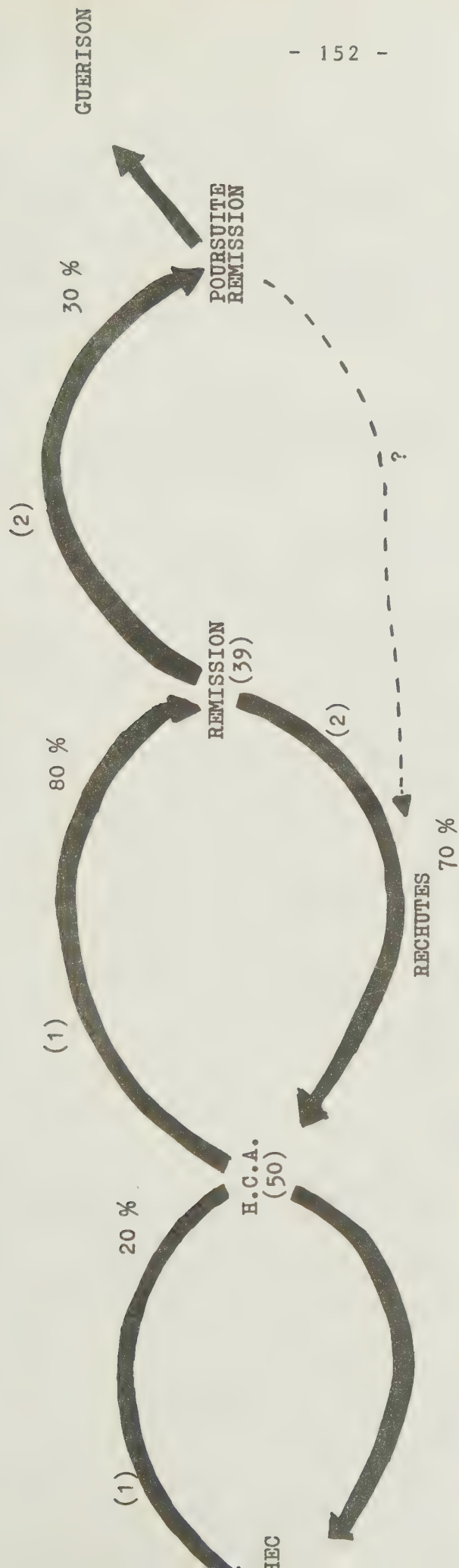
5 - Décès : 5 malades (10 %)

Toujours dans un tableau de cirrhose décompensée (coma hépatique terminal provoqué dans 3 cas par des hémorragies digestives).

Le délai du décès varie de 18 mois à 5 ans. Pour 3 malades (3 femmes jeunes), le décès est survenu rapidement, moins de 20 mois après le début de la maladie.

Par contre, les 2 hommes qui sont décédés étaient âgés de plus de 40 ans.

Telle est donc l'évolution générale de nos 50 malades. Malheureusement, il est impossible au regard de ce schéma de préciser les traitements et leurs résultats : en effet la plupart de ces malades, dont certains sont suivis plus de 5 ans, ont eu plusieurs types de traitement tantôt en raison de l'échec de l'un, tantôt en raison de l'apparition de complications iatrogéniques obligeant à modifier le traitement.



EVOLUTION DE 50 H.C.A.

D'autre part, le plus souvent, le résultat final (guérison, cirrhose, décès) est obtenu après une évolution faite de rémissions, suivies de rechutes, de nouvelles rémissions, ... que nous avons tenté d'esquisser sur un schéma, inspiré de SUMMERSKILL (Progress in liver diseases 1974).

A partir de ce schéma, nous nous proposons de préciser :

- les caractères cliniques, biologiques et histologiques des rémissions
- les traitements entrepris.

a) La rémission

- Sur le plan clinique et biologique

La rémission est caractérisée (par définition) par un taux normal ou sub-normal des T.G.P. ( $< 100$ ), par l'absence de signes cliniques (pas d'ictère, pas de signe de décompensation de cirrhose).

Les gammaglobulines ont été étudiées dans 15 cas :

- elles sont  $> 30$  % pour 1 malade
- entre 20 et 30 % pour 8 malades
- normales pour 6 malades.

- Le bilan immunologique

Seuls ont été étudiés l'antigène Australia et les anticorps anti-muscle lisse.

L'Ag Au reste positif pour 4 malades. Les 4 malades qui n'ont pas l'Ag Au au stade de poussée évolutive sont bien sûr Ag Au- au stade de rémission.

Fait important, parmi les 3 H.C.A. qui ont guéri, 2 étaient d'étiologie "virale" : elles ont vu disparaître l'Ag Au lors de la guérison.

L'A.M.L. a été recherché pour 10 malades il n'est jamais positif (++ ou +++) en phase de rémission.

- Sur le plan histologique

9 malades ont eu une P.B.F. lors de la rémission clinique et biologique.

- . 5 ont des lésions d'H.C.P.
- . 2 ont toujours une H.C.A.
- . 1 a une fibrose inactive
- . Pour 1 malade, le diagnostic histologique est impossible (pas d'espace porte).

b) Traitement des H.C.A.

|                                     |                       |                          |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                                     | :                     | :                        |
|                                     | : REMISSION EN 3 MOIS | : PAS DE REMISSION APRES |
|                                     | : 39 MALADES          | : 3 MOIS - 7 MALADES     |
|                                     | :                     | :                        |
| Corticoïdes                         | : 11                  | : 2                      |
|                                     | :                     | :                        |
| Immunosuppresseurs                  | : 4                   | : 0                      |
|                                     | :                     | :                        |
| Corticoïdes +<br>Immunosuppresseurs | : 19                  | : 0                      |
|                                     | :                     | :                        |
| Pas de traitement                   | : 5                   | : 5                      |
|                                     | :                     | :                        |

RESULTATS DU PREMIER TRAITEMENT DES H.C.A.

|                    |                     |                    |
|--------------------|---------------------|--------------------|
|                    | :                   | :                  |
|                    | : SUCCES TRAITEMENT | : ECHEC TRAITEMENT |
|                    | :                   | :                  |
| Corticoïdes        | : 1                 | : 4                |
|                    | :                   | :                  |
| Immunosuppresseurs | : 2                 | : 3                |
|                    | :                   | :                  |
| Corticoïdes +      | : 6                 | : 8                |
|                    | :                   | :                  |
| Immunosuppresseurs | : 1                 | : 0                |
|                    | :                   | :                  |
| Pas de traitement  | : 5                 | : 11               |
|                    | :                   | :                  |

#### EVOLUTION APRES LES RESULTATS DU PREMIER TRAITEMENT

### DISCUSSION

#### 1 - Les hépatites chroniques persistantes

Pour 3 malades sur 10 nous manquons de recul évolutif (surveillance d'un an seulement), mais il semble que notre série se rapproche de celles de BECKER (1970) et de BURROW (1973) : évolution soit vers la guérison, soit inchangée.

Par contre dans son importante série (100 malades) SIDI ne note pas de guérison, mais une évolution fluctuante, sans apparition de signes d'agressivité et encore moins de cirrhose.

Là encore, la plupart de ces malades ont été sans doute abusive-

ment traités (9/10 ont été soumis aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs) : rappelons qu'il s'agit d'une étude rétrospective et que nous n'étions pas sûrs, pour nombre de ces malades, de la possibilité d'H.C.A.

## 2 - Les hépatites chroniques actives

- Le nombre d'évolution cirrhogène (44 %) et de décès (10 %) paraît identique à celui des auteurs anglo-saxons (COOK, SHERLOCK, MISTILIS, SUMMERSKILL)

- De même, le pourcentage de rémissions ou d'échecs lors du premier traitement des H.C.A. est identique à celui de la Mayo Clinic (80 % de rémissions, 20 % d'échecs).

Par contre, après la rémission, SUMMERSKILL et Coll. obtiennent 50 % de stabilisation (après arrêt du traitement) et 50 % de rechutes.

Pour notre part, après la rémission initiale, nous avons observé un nombre important de rechutes (70 %) et ceci malgré la poursuite du traitement dans plus de la moitié des cas.

- Sur le plan thérapeutique, toute conclusion définitive est évidemment impossible car il ne s'agit pas d'études randomisées, cependant nous pouvons remarquer le nombre important d'échecs en l'absence de traitement : 5 échecs / 7 sont notés en effet sans traitement.

Ultérieurement, d'ailleurs, la plupart de ces malades (4/5) seront en rémission sous l'influence d'un traitement actif.

Quant à savoir si le traitement corticoïde est supérieur aux immunosuppresseurs seuls, si le traitement combiné est égal aux corticoïdes comme le prétend SUMMERSKILL, nous ne pouvons l'affirmer en raison de l'absence d'étude randomisée.

- Enfin, au cours des phases de rémission, nous avons observé (malheureusement, notre série de malades est beaucoup moins importante ) des aspects immunologiques et histologiques identiques à ceux décrits par SUMMERSKILL et Coll. :

- le bilan immunologique se négative, sauf pour l'Ag Au (qui ne devient négatif qu'en cas de guérison).

- les aspects histologiques sont aussi le plus souvent ceux d'une hépatite chronique persistante.

Nous n'avons pu noter au cours de notre étude des aspects histologiques d'hépatite subaiguë avec bridging, tels SUMMERSKILL et Coll. qui ont pu parfois noter la séquence suivante :

Hépatite subaiguë - hépatite chronique agressive - hépatite chronique persistante.

(Nous ne comparons nos travaux, au cours de ce chapitre, qu'à ceux de SUMMERSKILL et Coll. car ce sont les seuls auteurs, à notre connaissance qui ont étudié de façon systématique les H.C.A. au cours des stades de rémission).

### III - LES COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Nous les avons systématiquement recherchées en pratiquant :

. des formules numérations systématiques (au moins une tous les 15 jours puis tous les mois) en cas de traitement par les immuno-suppresseurs.

. Des radiographies digestives et osseuses au moindre signe clinique en cas de traitement corticoïde.

Ces complications thérapeutiques ont été notées chez 20 malades sur 100.

Certains de ces malades ont eu d'ailleurs parfois plusieurs types de complications iatrogéniques.

Nous avons pu noter :

#### 1 - 11 complications médullaires des immunosuppresseurs

- le plus souvent purement biologiques (leuconeutropénie)

- 3 accidents infectieux cliniques :

. 2 peu sévères

. 1 gravissime (méningite purulente)

Dans tous les cas ils ont obligé à diminuer ou à arrêter les immuno-suppresseurs.

#### 2 - 17 complications des corticoïdes

- Syndrome cushingoïde majeur : 7 malades

- complications digestives : 2 cas (2 hémorragies ulcéreuses)

- diabète cortisonique : 2 cas (1 cas nécessitant l'insuline pendant quelque temps)

- complications osseuses : 2 malades

- psychose cortisonique : 1 malade

- complications infectieuses : 3 cas.

En regard de la littérature, le pourcentage global de ces complications ne dépasse pas la moyenne générale (20 % pour SUMMERSKILL, 15 % pour MISTILIS, 25 % pour SHERLOCK et COOK).

Par contre, les accidents des immunosuppresseurs sont plus souvent rencontrés dans notre travail : mais il faut dire que ces accidents sont en général latents, et donc bénins car nous avons pu arrêter le traitement, dans la plupart des cas, avant l'apparition de complications cliniques.

#### IV - RECHERCHE DES FACTEURS PRONOSTICS

##### Méthodes d'étude

En reprenant les 100 dossiers d'hépatites virales répondant aux critères de sélection cités plus haut nous avons noté sur des cartes perforées, les bilans cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques, ainsi que les traitements entrepris et le résultat de ces traitements:

##### - Au stade initial d'hépatite aiguë

En notant en outre, l'évolution avant "l'entrée dans l'étude" (jusqu'au moment où l'hépatite répondait aux critères de sélection) ainsi que l'âge et le sexe du malade.

- A 3 mois, 6 mois, 1 an, 18 mois, 2 ans puis chaque année ensuite si l'évolution était assez longue.

En fait nous avons étudié les facteurs du pronostic à 3 stades de la maladie :

- au stade d'hépatite aiguë
- de 3 à 6 mois (le plus souvent quand le malade est confié aux gastro-entérologues)
- enfin à 1 an.

Pour chaque facteur, les comparaisons de pourcentages ont été effectuées au moyen de tests du  $\chi^2$  et du  $\chi^2$  corrigé par la méthode de YATES lorsque les effectifs calculés étaient inférieurs à 5.

A - Facteurs pronostics lors du stade d'hépatite aiguë

Résultats

1-Début anictérique

|                                         | : | :                    | : | :                  |
|-----------------------------------------|---|----------------------|---|--------------------|
|                                         | : | HEPATITE ANICTERIQUE | : | HEPATITE ICTERIQUE |
|                                         | : | :                    | : | :                  |
| Nombre de malades                       | : | 29                   | : | 71                 |
| Hépatites prolongées<br>( $p < 0,001$ ) | : | <u>10</u> %          | : | <u>53</u> %        |
| H.C.P.                                  | : | 17 %                 | : | 7 %                |
| H.C.A. ( $p < 0,001$ )                  | : | <u>73</u> %          | : | <u>40</u> %        |
| Guérisons<br>( $p < 0,001$ )            | : | <u>17</u> %          | : | <u>60</u> %        |
| Cirrhose                                | : | 45 %                 | : | 20 %               |
| Décès                                   | : | 3 %                  | : | 5 %                |
|                                         | : | :                    | : | :                  |

Les chiffres soulignés sont très significatifs

## 2 - Taux des transaminases

|                                         | : | T.G.P. < 500 | : | T.G.P. > 500 |
|-----------------------------------------|---|--------------|---|--------------|
|                                         | : |              | : |              |
| Nombre de malades                       | : | 26           | : | 45           |
| Hépatites prolongées<br>( $P < 0,001$ ) | : | <u>23</u> %  | : | <u>60</u> %  |
| H.C.P.                                  | : | 15 %         | : | 6 %          |
| H.C.A.                                  | : | 62 %         | : | 31 %         |
| Guérisons<br>( $P < 0,001$ )            | : | <u>23</u> %  | : | <u>66</u> %  |
| Cirrhoses                               | : | 26 %         | : | 13 %         |
| Décès                                   | : | 4 %          | : | 4 %          |

Les chiffres soulignés sont significatifs.

## 3 - Phosphatases alcalines

Dosées pour 20 malades

- . 10 fois normales
- . 10 fois : élévation modérée (entre 100 et 300 u. )

Il existe autant d'évolutions prolongées (donc vers la guérison) que d'évolution chronique ou pas suivant qu'elles soient normales.

# 5 - Les gammaglobulines

Etudiées pour 19 malades

|                      | :<br>:GAMMAGLOBULINES > 20 % | :<br>:GAMMAGLOBULINES < 20 % |
|----------------------|------------------------------|------------------------------|
|                      | :                            | :                            |
| Nombre de malades    | : 12                         | : 7                          |
| Hépatites prolongées | : 41 %                       | : 0                          |
| H.C.P.               | : 16 %                       | : 14 %                       |
| H.C.A.               | : 43 %                       | : 86 %                       |
| Guérison             | : 40 %                       | : 14 %                       |
| Cirrhose             | : 33 %                       | : 42 %                       |
| Décès                | : 8 %                        | : 28 %                       |
|                      | :                            | :                            |

6 - L'antigène Australia

Etudié pour 14 malades

|                      | : | Ag Au+      | : | Ag Au-      |
|----------------------|---|-------------|---|-------------|
|                      | : |             | : |             |
| Nombre de malades    | : | 9           | : | 5           |
| Hépatites prolongées | : | 22 %        | : | 40 %        |
| H.C.P.               | : | 11 %        | : | 40 %        |
| H.C.A. (N.S.)        | : | <u>67 %</u> | : | <u>20 %</u> |
| Guérison (N.S.)      | : | <u>22 %</u> | : | <u>60 %</u> |
| Cirrhose             | : | 11 %        | : | 20 %        |
| Décès                | : | 0 %         | : | 0 %         |
|                      | : |             | : |             |

Ces pourcentages ne sont pas significatifs (N.S.).

7 - Bilan immunologique (en dehors de l'Ag Au)

Trop peu de malades ont été étudiés.

8 - Type de l'évolution au début (avant l'entrée dans l'étude)

Certains malades ont eu une évolution fluctuante, marquée par une ou par plusieurs rechutes.

Pour d'autres, au contraire, la maladie a évolué d'une seule tenue, marquée soit par un taux de transaminases en plateau, soit par une baisse insuffisante des T.G.P.

|                                        | : | :              | : | :             |
|----------------------------------------|---|----------------|---|---------------|
|                                        | : | EVOLUTION SANS | : | EVOLUTION PAR |
|                                        | : | AMELIORATION   | : | RECHUTE (S)   |
|                                        | : | :              | : | :             |
| Nombre de malades                      | : | 36             | : | 44            |
| Hépatites prolongées<br>( $P < 0,01$ ) | : | <u>27 %</u>    | : | <u>56 %</u>   |
| H.C.P.                                 | : | 16 %           | : | 5 %           |
| H.C.A.                                 | : | 57 %           | : | 39 %          |
| Guérison<br>( $P < 0,01$ )             | : | <u>30 %</u>    | : | <u>61 %</u>   |
| Cirrhose                               | : | 25 %           | : | 22 %          |
| Décès                                  | : | 5 %            | : | 5 %           |
|                                        | : | :              | : | :             |

Pourcentages significatifs

Influence du traitement corticoïde sur les rechutes

44 malades, nous l'avons vu, ont une évolution à rechute (s).

Parmi ces 44 malades, l'arrêt ou la baisse intempestive de la corticothérapie est responsable de 12 rechutes, dont la moitié seront des hépatites chroniques.

9 - Influence du traitement corticoïde précoce

|                                        | : | CORTICOTHERAPIE<br>PRECOCE | : | PAS DE CORTICOIDES<br>AU DEBUT |
|----------------------------------------|---|----------------------------|---|--------------------------------|
| Nombre de malades                      | : | 47                         | : | 51                             |
| Hépatites prolongées<br>( $P < 0,02$ ) | : | <u>27 %</u>                | : | <u>51 %</u>                    |
| H.C.P.                                 | : | 10 %                       | : | 8 %                            |
| H.C.A. ( $P < 0,05$ )                  | : | <u>63 %</u>                | : | <u>41 %</u>                    |
| Guérison                               | : | 34 %                       | : | 54 %                           |
| Cirrhose                               | : | 25 %                       | : | 29 %                           |
| Décès                                  | : | 6 %                        | : | 5 %                            |

Les chiffres soulignés sont significatifs



b) Intensité de l'ictère - Transaminases - Evolution

|                                        |                      |                      |
|----------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                        | :                    | :                    |
|                                        | : BILIRUBINE > 50 mg | : BILIRUBINE < 50 mg |
|                                        | : T.G.P. > 500       | : T.G.P. < 500       |
|                                        | : EVOLUTION PAR      | : EVOLUTION SANS     |
|                                        | : RECHUTES           | : AMELIORATION       |
|                                        | :                    | :                    |
| Nombre de malades                      | : 13                 | : 8                  |
|                                        | :                    | :                    |
| Hépatites prolongées<br>( $P < 0,02$ ) | : <u>77 %</u>        | : <u>12,5 %</u>      |
|                                        | :                    | :                    |
| H.CP.                                  | : 0                  | : 12,5 %             |
|                                        | :                    | :                    |
| H.C.A. (N.S.)                          | : <u>23 %</u>        | : <u>75 %</u>        |
|                                        | :                    | :                    |
| Cirrhose (N.S.)                        | : <u>7 %</u>         | : <u>25 %</u>        |
|                                        | :                    | :                    |

DISCUSSION

L'étude des facteurs du pronostic au stade d'hépatite aiguë fait ressortir l'importance de plusieurs éléments.

1 - Certains sont classiques et souvent décrits dans la littérature

Début par une hépatite anictérique et par un taux faible ( < 500) de transaminases.

Nous avons pu noter une différence importante dans notre travail (17 % et 23 % de guérisons seulement contre 60 % et 66 % en cas d'hépatite ictérique et de T.G.P.  $> 500$ ) Chiffres très significatifs ( $P < 0,001$ )

Par ailleurs l'évolution cirrhogène est plus fréquente. Ces différences sont accentuées quand nous groupons les hépatites réunissant ces 2 facteurs péjoratifs (10 % de guérison seulement):  $P < 0,01$

La plupart des auteurs ont déjà retrouvé ces 2 facteurs pronostics (SHERLOCK, MAC KAY, MISTILIS, SOLOWAY, TRAD, CAROLI).

- Les hépatites B avec Ag Australia, paraissent aussi plus sévères dans notre série (67 % d'H.C.A. contre 26 % pour les hépatites A) Mais ces chiffres ne sont pas significatifs.

Malheureusement, l'Ag Au n'a été dosé que pour un petit nombre de malades (14) aussi nos conclusions doivent elles être prudentes.

La plupart des auteurs, nous l'avons déjà vu, ont noté aussi une évolution plus volontiers chronique dans les hépatites B (NIELSEN, NACCARATO, HADZIYANNIS).

#### - L'influence d'un traitement précoce par les corticoïdes

De même que ROUX et surtout BLUM et STUTZ, nous avons remarqué un nombre important d'hépatites chroniques (73 % en cas de corticothérapie précoce, contre 49 % en l'absence de traitement) ( $P < 0,05$ ).

#### 2 - Un autre facteur paraît propre à notre étude

Le type de l'évolution au début : 30 % de guérison si l'évolution se fait d'une seule tenue ; par contre 61 % si l'évolution est marquée

par une ou plusieurs rechutes.

Ce facteur accentue encore la sévérité des formes cliniquement et biologiquement frustes (absence d'ictère, T.G.P. < 500).

3 - Par contre, les gammaglobulines et les phosphatases alcalines ne semblent pas avoir d'intérêt pronostic au début.

Nous avons pu même noter un taux normal de gammaglobulines au cours d'une hépatite lupoïde dont l'évolution devait être fatale.

Ces conclusions ont été également portées par THOMAS et CAROLI.

Quant aux autres examens, en particulier immunologiques et histologiques, ils n'ont pas été effectués en assez grand nombre pour pouvoir porter un jugement sur leur valeur pronostique.

4 - Enfin, nous avons pu remarquer le mode de début particulier des hépatites chroniques (H.C.P. et H.C.A.)

- soit anictérique : 26/60
- soit par un ictère franc : 39/60
- très rarement par un ictère modéré : (20 à 50 mg de bilirubine totale) : 5/60.

Il faut rappeler cependant que toutes ces hépatites, étudiées au stade initial, à la phase de début, allaient se prolonger au moins 2 mois.

Nous n'avons donc pu comparer les principaux examens biologiques à ceux pratiqués dans les hépatites aiguës classiques (qui guérissent en moins de 2 mois).

B - Facteurs pronostics de 3 à 6 mois

RESULTATS

Nous ne disposons pas, à ce stade de l'étude, d'une série de 100 malades car 15 hépatites parmi les 100 étudiées, ont seulement eu leur premier bilan, soit un an après le début de la maladie, soit encore plus tard.

Ceci explique que, de 3 à 6 mois, les transaminases par exemple n'aient été dosées que pour 85 malades.

1 - Le bilan biologique (en dehors des examens immunologiques).

1) Valeur pronostique des transaminases (T.G.P.

|                         | : | :            | : | :            |
|-------------------------|---|--------------|---|--------------|
|                         | : | T.G.P. > 500 | : | T.G.P. < 500 |
|                         | : |              | : | (Mais > 200) |
|                         | : |              | : |              |
| Nombre de malades       | : | 38           | : | 47           |
| Hépatites prolongées    | : | 63 %         | : | 34 %         |
| H.C.P.                  | : | 5 %          | : | 15 %         |
| H.C.A.                  | : | 32 %         | : | 51 %         |
| Guérison ( $P < 0,01$ ) | : | <u>68 %</u>  | : | <u>34 %</u>  |
| Cirrhose ( $P < 0,02$ ) | : | <u>13 %</u>  | : | <u>36 %</u>  |
| Décès                   | : | 5 %          | : | 6 %          |
|                         | : |              | : |              |

En raison des critères de sélection de nos malades, tous ont, à ce stade, des T.G.P.  $\geq 200$  u.

2 - La bilirubine totale : dosée pour 83 malades

|                      | : | BILIRUBINE $> 20$ mg | : | BILIRUBINE $< 20$ mg |
|----------------------|---|----------------------|---|----------------------|
|                      | : |                      | : |                      |
| Nombre de malades    | : | 35                   | : | 48                   |
| Hépatites prolongées | : | 60 %                 | : | 41 %                 |
| H.C.P.               | : | 3 %                  | : | 18 %                 |
| H.C.A.               | : | 37 %                 | : | 41 %                 |
| Guérison             | : | 60 %                 | : | 46 %                 |
| Cirrhose             | : | 30 %                 | : | 19 %                 |
| Décès                | : | 11 %                 | : | 3 %                  |
|                      | : |                      | : |                      |
|                      | : |                      | : |                      |

### 3 - Les phosphatases alcalines

Dosées dans 62 cas.

- Supérieures à 500 u. : 1 malade  
1 hépatite prolongée
- De 100 à 500 u. : 26 malades  
14 hépatites prolongées  
1 H.C.P.  
11 H.C.A.  
6 cirrhoses
- Inférieures à 100 u : 35 malades  
19 hépatites prolongées  
4 H.C.P.  
12 H.C.A.  
8 cirrhoses

#### 4 - Les gammaglobulines

Dosées pour 65 malades.

|                         |   |                 |   |
|-------------------------|---|-----------------|---|
|                         | : |                 | : |
|                         | : | GAMMAGLOBULINES | : |
|                         | : | > 20 g/l        | : |
|                         | : | ( > 30 %)       | : |
|                         | : |                 | : |
|                         | : |                 | : |
| Nombre de malades       | : | 18              | : |
|                         | : |                 | : |
| Hépatites prolongées    | : | 38 %            | : |
|                         | : |                 | : |
| H.C.P.                  | : | 0 %             | : |
|                         | : |                 | : |
| H.G.A. ( $P < 0,05$ )   | : | <u>61 %</u>     | : |
|                         | : |                 | : |
| Guérison                | : | 39 %            | : |
|                         | : |                 | : |
| Cirrhose ( $P < 0,05$ ) | : | <u>50 %</u>     | : |
|                         | : |                 | : |
| Décès                   | : | 22 %            | : |
|                         | : |                 | : |

Valeur pronostique des gammaglobulines du 3ème au 6ème mois

#### 5 - Vitesse de sédimentation

Mesurée pour 27 malades

Supérieure à 50 mm à la 1ère heure : 7 malades

- 2 hépatites prolongées
- 5 H.C.A. cirrhogènes parmi lesquelles 2 seront mortelles.

6 - Protides totaux

Dosés pour 42 malades

Taux supérieur à 90 g/l : 3 malades

- 2 hépatites prolongées
- 1 H.C.A. cirrhogène mortelle

7 - B.S.P.

Dosée pour 25 malades

B.S.P. supérieure à 10 % (en l'absence d'ictère) : 19 malades

- 8 hépatites prolongées
- 4 H.C.P.
- 7 H.C.A.

4 cirrhoses



## 2) Les anticorps anti-muscle lisse (A.M.L.)

Recherchés 52 fois

Nous avons retenu comme positif un taux d'A.M.L. à ++ ou +++ ;  
les A.M.L. faiblement positifs (+) ne nous paraissent en effet pas significatifs.

|                       | : | A.M.L. ++ (+) | : | A M.L. $\pm$ |
|-----------------------|---|---------------|---|--------------|
|                       | : |               | : |              |
| Nombre de malades     | : | 7             | : | 45           |
| Hépatites prolongées  | : | 30 %          | : | 65 %         |
| H.C.P.                | : | 0 %           | : | 20 %         |
| H.C.A. ( $P < 0,05$ ) | : | <u>70 %</u>   | : | <u>25 %</u>  |
| Guérison              | : | 40 %          | : | 70 %         |
| Cirrhose              | : | 40 %          | : | 20 %         |
| Décès                 | : | 10 %          | : | 3 %          |
|                       | : |               | : |              |

Valeur pronostique des anticorps A.M.L. du 3ème au 6ème mois

3) Anticorps anti-mitochondries

Recherchés aussi 52 fois

Toujours négatifs ou faiblement positifs (1 cas) à ce stade.

4) Anticorps antinucléaires (A.C.A.N.)

Recherchés 44 fois

|                      |                 |                 |
|----------------------|-----------------|-----------------|
|                      | :               | :               |
|                      | : A.C.A.N. 1/64 | : A.C.A.N. 1/64 |
|                      | :               | :               |
| Nombre de malades    | : 5             | : 39            |
|                      | :               | :               |
| Hépatites prolongées | : 20 %          | : 50 %          |
|                      | :               | :               |
| H.C.P.               | : 0 %           | : 15 %          |
|                      | :               | :               |
| H.C.A. (N.S.)        | : <u>80 %</u>   | : <u>35 %</u>   |
|                      | :               | :               |
| Guérison             | : 20 %          | : 55 %          |
|                      | :               | :               |
| Cirrhose (N.S.)      | : <u>80 %</u>   | : <u>28 %</u>   |
|                      | :               | :               |
| Décès                | : 40 %          | : 12 %          |
|                      | :               | :               |

Valeur pronostique des A.C.A.N. du 3ème au 6ème mois.

5) Test de Waaler-Rose et au Latex

Effectué pour 44 malades

Positif : 12 malades

- Hépatites prolongées : 4

- H.C.P. : 2

- H.C.A. : 6

3 cirrhoses

Pas de différence par rapport aux 32 malades qui ont un test de Waaler Rose et au latex négatifs.

6) Recherche de cellules de Hargraves

Recherchées pour 14 malades

2 positifs : 2 H.C.A. cirrhogènes, d'évolution mortelle.

7) Dosage des immunoglobulines

Ce dosage a été effectué chez 29 malades

|                 |   |                 |   |                 |
|-----------------|---|-----------------|---|-----------------|
| $\nearrow$ Ig G | : | $\nearrow$ Ig A | : | $\nearrow$ Ig M |
| ( > 15 g/l )    | : | ( > 4 g/l )     | : | ( > 2 g/l )     |
|                 | : |                 | : |                 |
| 80 %            | : | 14 %            | : | 31 %            |
|                 | : |                 | : |                 |

Ig M supérieures à 2g/l : 9 malades sur 29

Parmi lesquels vont survenir :

- 5 hépatites prolongées
- 3 H.C.A. cirrhogènes
- 1 H.C.P.

Ig A supérieures à 4 g : 4 malades sur 29

- 1 hépatite prolongée
- 3 H.C.A. cirrhogènes.

|                   |             |             |
|-------------------|-------------|-------------|
|                   | :           | :           |
|                   | Ig G < 15 g | Ig G > 15 g |
|                   | :           | :           |
| Nombre de malades | 6           | 23          |
| Guérison          | 50 %        | 61 %        |
| Cirrhoses (N.S.)  | <u>0 %</u>  | <u>26 %</u> |

Valeur pronostique des Ig G du 3ème au 6ème mois

### 3 - Association de facteurs du bilan biologique hépatique et du bilan immunologique

Nous étudierons seulement la valeur pronostique de l'Ag Au et des transaminases d'une part, des gammaglobulines et des Ig G d'autre part.

En effet, l'étude d'autres associations apparaît sans intérêt ou n'offre que trop peu de malades.

1) Transaminases et Ag Au

Dosés ensemble pour 59 malades

|                        |   |              |   |              |
|------------------------|---|--------------|---|--------------|
|                        | : | :            | : | :            |
|                        | : | T.G.P. > 500 | : | T.G.P. < 500 |
|                        | : | Ag Au-       | : | Ag Au+       |
|                        | : |              | : |              |
| Nombre de malades      | : | 22           | : | 12           |
|                        | : |              | : |              |
| Hépatites chroniques : |   | <u>22 %</u>  | : | <u>83 %</u>  |
| H.C.A. + H.C.P.        | : |              | : |              |
| <u>1200,01</u>         | : |              | : |              |

Valeurs pronostiques des transaminases et de l'Ag Au  
du 3ème au 6ème mois.

|                       |   |              |   |              |
|-----------------------|---|--------------|---|--------------|
|                       | : | :            | : | :            |
|                       | : |              | : | H. C. A.     |
|                       | : |              | : |              |
|                       | : | T.G.P. > 500 | : | T.G.P. < 500 |
|                       | : | Ag Au+       | : | Ag Au-       |
|                       | : |              | : |              |
| Nombre de malades     | : | 6            | : | 5            |
|                       | : |              | : |              |
| Evolution cirrhogène: |   | <u>0 %</u>   | : | <u>100 %</u> |
|                       | : |              | : |              |

Valeurs pronostiques, dans les H.C.A, des transaminases et  
de l'Ag Au du 3ème au 6ème mois.

Test du X2 infaisable, mais les différences semblent significatives.

2) Relations Ig G - gammaglobulines

Dosés pour 27 malades

|                   |   |                                                |
|-------------------|---|------------------------------------------------|
|                   | : | :                                              |
|                   | : | GAMMAGLOBULINES < 20 %: GAMMAGLOBULINES > 20 % |
|                   | : | :                                              |
| Nombre de malades | : | 6                                              |
|                   | : | 21                                             |
| Ig G < 15 g/l     | : | 3                                              |
|                   | : | 3                                              |
| Ig G > 15 g/l     | : | 3                                              |
|                   | : | 18                                             |

3 - Valeur pronostique de l'examen anatomo-pathologique

La ponction biopsie hépatique (P.B.F.) a pu être réalisée, à ce stade, chez 77 malades.

1) 12 malades ont déjà des signes de cirrhose à ce stade

- 9 cirrhoses retrouvées sur la P.B.F.

Parmi ces 9 malades, 6 ont eu une laparoscopie qui a pu retrouver :

- . 4 fois une cirrhose micronodulaire
- . 2 fois une cirrhose macronodulaire

- 3 cas de discordance laparoscopie - P.B.F.

Pour ces 3 malades, la cirrhose, prouvée en laparoscopie (3 cas de cirrhose macronodulaire), n'a pas été retrouvée sur la P.B.F. qui montrait des lésions plus minimes.

Etude analytique des lésions histologiques de ces 12 H.C.A. cirrhogènes

| 12 MALADES                 | : MODIFICATIONS PARENCHYMATEUSES |     |      |       |
|----------------------------|----------------------------------|-----|------|-------|
|                            | : 0                              | : + | : ++ | : +++ |
| Nécrose focale             | : 9                              | : 0 | : 3  | : 0   |
| Nécrose confluyente        | : 12                             | : 0 | : 0  | : 0   |
| P.M. Necrosis              | : 12                             | : 0 | : 0  | : 0   |
| Bridging                   | : 9                              | : 3 | : 0  | : 0   |
| Prolifération Kuppferienne | : 4                              | : 5 | : 2  | : 1   |
| Inflammation               | : 6                              | : 1 | : 5  | : 0   |
| Ballonnisation             | : 10                             | : 1 | : 0  | : 1   |
| Stéatose                   | : 9                              | : 1 | : 2  | : 0   |
|                            | :                                | :   | :    | :     |

| 11 MALADES                                   | MODIFICATIONS PORTALES |   |    |     |
|----------------------------------------------|------------------------|---|----|-----|
|                                              | 0                      | + | ++ | +++ |
| Fibrose                                      | 0                      | 0 | 1  | 10  |
| Inflammation                                 | 3                      | 1 | 5  | 2   |
| Anomalies épithélium des canaux<br>biliaires | 10                     | 1 | 0  | 0   |

Pour un malade sur 12 l'espace porte n'est pas représenté sur le prélèvement biopsié.

2) 18 malades ont, à ce stade, un aspect histologique d'hépatite chronique agressive (H.C.Ag) sans cirrhose

a) Etude analytique des lésions

| 18 MALADES                | : | :  | : | :  | :   |
|---------------------------|---|----|---|----|-----|
|                           | : | 0  | : | +  | :   |
|                           | : | :  | : | ++ | :   |
|                           | : | :  | : | :  | +++ |
| Nécrose focale            | : | 8  | : | 7  | :   |
|                           | : | :  | : | 3  | :   |
|                           | : | :  | : | :  | 0   |
| Nécrose confluyente       | : | 18 | : | 0  | :   |
|                           | : | :  | : | 0  | :   |
|                           | : | :  | : | :  | 0   |
| P.M. Necrosis             | : | 17 | : | 0  | :   |
|                           | : | :  | : | 1  | :   |
|                           | : | :  | : | :  | 0   |
| Bridging                  | : | 17 | : | 0  | :   |
|                           | : | :  | : | 1  | :   |
|                           | : | :  | : | :  | 0   |
| Prolifération Kuppérienne | : | 3  | : | 4  | :   |
|                           | : | :  | : | 9  | :   |
|                           | : | :  | : | :  | 2   |
| Inflammation              | : | 7  | : | 1  | :   |
|                           | : | :  | : | 9  | :   |
|                           | : | :  | : | :  | 1   |
| Ballonnisation            | : | 12 | : | 3  | :   |
|                           | : | :  | : | 3  | :   |
|                           | : | :  | : | :  | 0   |
| Stéatose                  | : | 14 | : | 2  | :   |
|                           | : | :  | : | 2  | :   |
|                           | : | :  | : | :  | 0   |
|                           | : | :  | : | :  | :   |

| 18 MALADES                                   | MODIFICATIONS PORTALES |   |    |     |
|----------------------------------------------|------------------------|---|----|-----|
|                                              | 0                      | + | ++ | +++ |
| Fibrose                                      | 1                      | 1 | 12 | 4   |
| Inflammation                                 | 2                      | 0 | 13 | 3   |
| Anomalies épithélium des canaux<br>biliaires | 17                     | 1 | 0  | 6   |

b) Etude pronostique

Elle sera détaillée au tableau général du pronostic histologique.

3) 23 malades ont un aspect histologique d'hépatite prolongée ou aiguë (sans image d'agressivité)

a) Etude analytique des lésions

| 23 MALADES                 | : | :  | : | :  | :   |
|----------------------------|---|----|---|----|-----|
|                            | : | 0  | + | ++ | +++ |
|                            | : | :  | : | :  | :   |
| Nécrose focale             | : | 13 | 9 | 1  | 0   |
| Nécrose confluente         | : | 23 | 0 | 0  | 0   |
| P.M.Necrosis               | : | 23 | 0 | 0  | 0   |
| Bridging                   | : | 23 | 0 | 0  | 0   |
| Prolifération Kuppférienne | : | 7  | 6 | 10 | 0   |
| Inflammation               | : | 7  | 5 | 11 | 0   |
| Ballonnisation             | : | 15 | 4 | 4  | 0   |
| Stéatose                   | : | 21 | 2 | 0  | 0   |
|                            | : | :  | : | :  | :   |

| 23 MALADES                                | MODIFICATIONS PORTALES |    |    |     |
|-------------------------------------------|------------------------|----|----|-----|
|                                           | 0                      | +  | ++ | +++ |
| Fibrose portale                           | 9                      | 9  | 5  | 0   |
| Inflammation                              | 8                      | 11 | 4  | 0   |
| Anomalies épithélium des canaux biliaires | 23                     | 0  | 0  | 0   |

b) Etude pronostique

L'évolution de ces 23 malades est la suivante :

- 18/23 : guérison
  - 3 malades : hépatite chronique persistante
  - 2 malades : apparition d'une hépatite chronique active
- Mais aucune cirrhose.

La non plus, comme dans les hépatites où existe un aspect histologique d'agressivité (H.C.Ag), l'étude de chaque lésion parenchymateuse ou portale n'apporte aucun élément nouveau.

4) 11 malades ont une P.B.F. évoquant une hépatite chronique persistante

a) Etude analytique

| 11 MALADES                | : | :  | : | : | : | :   |
|---------------------------|---|----|---|---|---|-----|
|                           | : | 0  | : | + | : | ++  |
|                           | : | :  | : | : | : | +++ |
| Nécrose focale            | : | 9  | : | 0 | : | 2   |
|                           | : | :  | : | : | : | 0   |
| Nécrose confluyente       | : | 11 | : | 0 | : | 0   |
|                           | : | :  | : | : | : | 0   |
| P.M.Necrosis              | : | 11 | : | 0 | : | 0   |
|                           | : | :  | : | : | : | 0   |
| Bridging                  | : | 11 | : | 0 | : | 0   |
|                           | : | :  | : | : | : | 0   |
| Prolifération Huppérienne | : | 1  | : | 3 | : | 4   |
|                           | : | :  | : | : | : | 3   |
| Inflammation              | : | 7  | : | 3 | : | 1   |
|                           | : | :  | : | : | : | 0   |
| Ballonnisation            | : | 8  | : | 3 | : | 0   |
|                           | : | :  | : | : | : | 0   |
| Stéatose                  | : | 11 | : | 0 | : | 0   |
|                           | : | :  | : | : | : | 0   |

| 11 MALADES                                | LESIONS PORTALES |   |    |     |
|-------------------------------------------|------------------|---|----|-----|
|                                           | 0                | + | ++ | +++ |
| Fibrose portale                           | 4                | 5 | 2  | 0   |
| Inflammation                              | 5                | 4 | 2  | 0   |
| Anomalies épithélium des canaux biliaires | 11               | 0 | 0  | 0   |

b) Etude pronostique

Quelle sera l'évolution ultérieure de ces 11 malades ?

- Pour 6 : une hépatite prolongée
- Pour 3 : une H.C.P.

- 2 malades évolueront vers une H.C.A., mais une d'entre elles guérira et la deuxième n'aura pas d'évolution cirrhogène à ce jour.

L'étude analytique n'a ici non plus aucun intérêt réel sur le plan pronostic.

5) Enfin, 6 malades ont un foie sensiblement normal à la P.B.F.

Les 6 malades feront une hépatite prolongée ; donc 6 guérisons.

Nous avons essayé de résumer dans le tableau ci-dessous les données pronostiques liées à la P.F.F. de 3 à 6 mois.

|                          |   |             |   |                      |
|--------------------------|---|-------------|---|----------------------|
|                          | : | H.C.Ag OU   | : | - HEPATITE PROLONGEE |
|                          | : | CIRRHOSE    | : | OU AIGUE             |
|                          | : |             | : | - H.C.P.             |
|                          | : |             | : | - FOIE NORMAL        |
|                          | : |             | : |                      |
| Nombre de malades        | : | 30          | : | 40                   |
| Guérison ( $P < 0,001$ ) | : | <u>16 %</u> | : | <u>80 %</u>          |
| H.C.A. ( $P < 0,001$ )   | : | <u>86 %</u> | : | <u>10 %</u>          |
| H.C.P.                   | : | 0 %         | : | 7,5 %                |
| Cirrhose<br>(signific.)  | : | <u>56 %</u> | : | <u>0 %</u>           |
| Décès                    | : | 13 %        | : | 0 %                  |
|                          | : |             | : |                      |

## DISCUSSION

---

### 1 - Le bilan biologique hépatique

Dans notre travail, 2 facteurs apparaissent d'une importance évidente : ce sont les transaminases et les gammaglobulines.

#### - Les transaminases

Fait étonnant, et ceci se rapproche donc un peu de l'étude faite au stade initial d'hépatite aiguë, leur élévation est inversement proportionnelle à la gravité de la maladie.

Rappelons que toutes, à ce stade de leur évolution, ont des transaminases supérieures ou égales à 200 u., puisque c'est là leur critère de sélection.

Mais 68 % de celles qui ont des transaminases supérieures à 500 u. vont guérir contre 34 % pour celles dont les transaminases varient de 200 à 500 u. ( $P < 0,01$ )

Pareillement, le nombre d'évolution cirrhogène est supérieur dans le 2ème groupe (36 % contre 13 % pour les hépatites qui ont un taux de T.G.P. très élevé). ( $P < 0,02$ )

Ces données ne sont pas classiques et à notre connaissance n'ont jamais été décrites dans la littérature.

L'étude qui se rapproche le plus de la notre, celle de THOMAS et

CAROLI (1972) n'accorde quant à elle aucune valeur aux transaminases au 3ème mois de l'évolution des hépatites.

#### - La bilirubine et les phosphatases alcalines

La majorité de nos malades ont, de 3 à 6 mois, une hépatite anictérique (57 %) ; la moitié (49 %) a un taux normal de phosphatases alcalines.

THOMAS et CAROLI ont insisté sur la valeur pronostique, au 3ème mois, des phosphatases alcalines quant à l'évolution vers la chronicité ou la guérison sous la forme d'une hépatite prolongée.

Par contre nous n'avons pas noté de différences évolutives (autant d'hépatites prolongées et chroniques) fonctions du taux de phosphatases alcalines.

De même que THOMAS et CAROLI, nous ne pouvons accorder de valeur pronostique à la bilirubine.

#### - Les gammaglobulines

Elles ont dans notre travail un intérêt évident.

61 % d'évolution vers une H.C.A. si elles sont supérieures à 30 % ; 31 % d'H.C.A. dans le cas inverse. ( $P < 0,05$ )

50 % de cirrhose dans le 1er cas ; 17 % si elles sont inférieures à 30 %. ( $P < 0,05$ ).

THOMAS et CAROLI trouvent également (toujours au 3ème mois) un taux de gammaglobulines plus bas chez ceux qui vont guérir (18,3 % contre 27,9 %).

Mais nous avons pu noter cependant quelques rares cas d'hépatite prolongée avec un taux très élevé de gammaglobulines (7 dépassent 30 % une dépassait même 40 %)

#### - Les autres examens biologiques

Le taux de protides totaux et l'élévation de la V.S. semblent d'un grand intérêt s'ils sont très élevés, mais ils le sont rarement, aussi nous ne pouvons conclure à leur sujet.

Par contre, le dosage simple de la B.S.P. à 15 et à 45 minutes nous paraît sans intérêt.

### 2 - Le bilan immunologique

#### a) L'antigène Australia

De très nombreux auteurs ont démontré le rôle joué, dans l'apparition d'une hépatite chronique, par la persistance, en cas d'hépatite B, de l'Ag Au après la phase aiguë (NIELSEN, DUDLEY, KRUGMAN, HADZIYANNIS).

Nous avons retrouvé aussi une incidence plus grande d'évolution chronique si l'Ag Au est positif à ce stade de la maladie :

Ag Au+ : 76 % d'hépatites chroniques (H.C.A. + H.C.P.)

Ag Au- : 31 % d'hépatites chroniques.

( $P < 0,01$ )

Par contre s'il apparaît une hépatite chronique active, celle-ci sera plus volontiers cirrhogène en l'absence d'Ag Au

9 H.C.A. Ag Au- : 88 % d'évolution cirrhogène  
14 H.C.A. Ag Au+ : 35 % d'évolution cirrhogène  
( $p < 0,05$ )

Ces données rejoignent celles exposées ces dernières années par de nombreux auteurs (SHERLOCK, HADZIYANNIS, MAC KAY entre autres) qui attribuent une moindre gravité évolutive aux H.C.A. "viraux", dans lesquelles persiste l'Ag Au.

b) Les anticorps tissulaires (anti-muscle lisse et anti-mitochondries)

Du 3ème au 6ème mois, nous avons relevé 7 fois un taux d'A.M.L. significatif (++) ou (+++) : la plupart du temps (5 cas/7) il s'agira par la suite d'une H.C.A.

Par contre, 65 % des hépatites prolongées n'ont pas d'A.M.L.

Quant aux anticorps antimitochondries, ils n'ont été retrouvés que pour un malade (lequel fera d'ailleurs une H.C.A mortelle).

THOMAS et CAROLI ont trouvé aussi, au 3ème mois de l'évolution, davantage d'anticorps tissulaires chez les malades qui devaient évoluer vers la chronicité.

c) Les anticorps antinucléaires (A.C.A.N.)

- 5 malades (pour 44 étudiés) ont un taux d'A.C.A.N. supérieur ou égal au 1/64. Parmi ces 5 malades, 4 (80 %) feront par la suite une H.C.A. qui sera dans tous les cas cirrhogène. Mais ces chiffres ne sont pas significatifs.

Donc les A.C.A.N. nettement positifs auraient une incidence facheuse, déjà à ce stade, sur l'évolution ultérieure. Encore doit-on interpréter ces résultats sous toute réserve en raison du faible nombre de malades.

MONIER (1970) a noté des résultats identiques aux nôtres en particulier quand les A.C.A.N. sont associés à la présence d'anticorps anti-muscle lisse.

Par contre, dans notre étude, un taux négatif d'A.C.A.N. (39 malades) ne permet pas de préjuger de l'évolution : 50 % d'hépatites prolongées ; 35 % d'H.C.A. et 15 % d'H.C.P. ont des A.C.A.N. négatifs.

d) Les cellules de Hargraves - Test de Waaler Rose et au latex - Complément sérique

Les cellules L.E., recherchées pour 14 malades à ce stade, ont été positives pour 2 d'entre eux : ces 2 malades feront une hépatite cirrhogène mortelle.

SOLOWAY les retrouve dans les formes les plus sévères d'H.C.A., mais ne note pas de différence évolutive par rapport aux H.C.A. sans cellules L.E.

Par contre, les tests de Waaler Rose et au latex ne paraissent pas avoir pour nous d'intérêt pronostique, à l'inverse de LEVY et CAROLI (1969).

Quant au complément, il n'est abaissé que chez un malade ce qui enlève tout intérêt à son étude.

e) Les immunoglobulines

A ce stade de la maladie, les Ig G sont le plus souvent élevées (80 %), plus rarement les Ig M (31 %) et les Ig A (14 %).

De cette étude il ressort :

. qu'un taux élevé d'Ig G ou d'Ig M ne permet pas de porter un pronostic défavorable (60 % des malades qui ont un taux élevé d'Ig G ou d'Ig M vont en effet guérir).

. Par contre un taux élevé d'Ig A annoncerait une évolution plus sévère : 4 malades ont des Ig A supérieures à 4 g ; parmi ceux-ci, 3 feront une H.C.A. cirrhogène (bien entendu il faut interpréter ces résultats avec réserve en raison du petit nombre de malades,

. Enfin, un taux normal d'Ig G serait un indice de bon pronostic : jamais d'évolution cirrhogène dans ce cas.

La plupart des auteurs ont noté une élévation fréquente des Ig G, mais aussi, à un degré moindre des Ig A et des Ig M (FEIZI).

Nous n'avons pu ainsi attribuer la valeur pronostique péjorative à l'élévation des Ig G et des Ig M que soulignent SCHMIDT, GRAVILA et PIROTTE.

Nous pouvons remarquer cependant qu'un seul malade avait, dans notre série, une augmentation concomitante des 3 immunoglobulines : il devait par la suite présenter une H.C.A. mortelle.

f) L'association de plusieurs éléments du bilan immunologique est-elle d'un plus grand intérêt ?

En fait très peu de malades du moins à ce stade de l'évolution, présentent simultanément plusieurs types d'anticorps (par exemple A.C.A.N. et A.M.L.) et encore moins d'anticorps associés à l'Ag Au.

Des sorte que nous ne pouvons ici prouver l'existence de plusieurs entités pathogéniques mutuellement exclusives.

### 3 - Association de facteurs du bilan biologique hépatique et du bilan immunologique

#### a) Transaminases et Ag Au

Au 3ème mois de l'évolution, 2 groupes de malades s'individualisent très nettement :

. Ceux qui n'ont pas l'Ag Au et ont des T.G.P. élevées (supérieures à 500 u.)

Le pourcentage d'évolution chronique y est très faible : 22 %.

. A l'inverse, les malades qui ont l'Ag Au et un taux peu élevé (200 à 500) de transaminases vont développer très souvent une hépatite chronique (83 %) ( $P < 0,001$ )

Par contre, si une H.C.A. est déjà installée à ce stade de l'évolution, nous pouvons tirer d'autres arguments pronostics (dans ce cas, l'évolution de l'H.C.A. sera-t-elle ou non cirrhogène ?) suivant l'Ag Au et les transaminases.

Dans une H.C.A., si les T.G.P. sont supérieures à 500, l'Ag Au positif (6 malades), nous n'avons pas noté d'évolution cirrhogène.

Par contre, si les T.G.P. sont inférieures à 500, l'Ag Au négatif, le risque de cirrhose paraît très grand (5 malades : 5 H.C.A. cirrhogènes).  
Test au X2 impossible, mais ces différences semblent significatives.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de telles conclusions. Aussi semble-t-il utile de disposer d'un plus grand nombre de cas avant de porter des conclusions définitives.

#### b) Gammaglobulines et Ig G

Nous avons déjà vu qu'un taux normal d'Ig G serait un indice de bon pronostic.

Il peut paraître intéressant de noter que parmi 21 malades qui ont des gammaglobulines supérieures à 20 %, 3 seulement ont un taux d'Ig G normal ; ces 3 malades feront une hépatite prolongée simple.

Les Ig G seraient donc d'un plus grand intérêt que les gammaglobulines (mais seulement si elles sont normales, pour porter un bon pronostic.).

#### 4 - L'examen histologique

La P.B.F. paraît être d'un grand intérêt à ce stade de l'évolution, mais elle n'est cependant pas un reflet fidèle de l'évolution ultérieure.

Nous avons pu noter en effet 5 "faux positifs" sur 18 malades qui ont un aspect d'hépatite chronique agressive (H.C.Ag).

Malgré un aspect histologique inquiétant, l'évolution devait se faire par la suite vers une hépatite prolongée, donc vers la guérison en moins d'un an.

Par contre, il existe 4 "faux négatifs" : 4 malades chez qui la P.B.F. ne montre pas d'image d'H.C.Ag et qui par la suite feront pourtant une H.C.A. A vrai dire, aucune de ces 4 H.C.A. ne sera cirrhogène.

Nous avons déjà constaté les divergences d'opinion quant à la valeur pronostique de l'H.C.Ag : ALPERT, DE GROOTE, DESMET, RUYTERS et CHRISTOFFERSEN accordent un mauvais pronostic aux images histologiques d'H.C.Ag.

Par contre, d'autres auteurs (en particulier, BAGGENSTOSS, THOMAS et CAROLI, VIDO, MISTILIS) ne lui accordent pas la même valeur péjorative.

Quant à nous, le faible nombre d'hépatites prolongées (4/18) des malades qui ont une P.B.F. d'H.C.Ag, opposé au grand nombre d'hépatites prolongées chez ceux qui n'ont pas de signes histologiques d'agressivité (32/40), nous fait plutôt pencher en faveur des premiers. ( $P < 0,001$ ).

Par contre nous n'avons pu allouer, par l'analyse de chaque lésion parenchymateuse ou portale, de valeur pronostique à aucune lésion histologique.

### C - Facteurs du pronostic après 1 an d'évolution

Toute étude du pronostic n'est possible que si l'on dispose d'un recul évolutif.

Par définition, après 1 an d'évolution, nous n'avons plus à étudier les 40 hépatites prolongées qui sont déjà guéries. Ainsi notre étude des hépatites après 1 an d'évolution devait en principe comporter 60 hépatites chroniques.

En fait 15 hépatites chroniques n'ont pu être étudiées à 1 an d'évolution,

soit parce qu'elles n'ont pas été suivies ensuite (ce qui exclut bien sûr toute étude du pronostic)

soit parce qu'elles n'ont été hospitalisées que plus tard encore.

Donc ce travail ne portera dans ce chapitre que sur 45 hépatites chroniques (37 H.C.A. et 8 H.C.P.).

RESULTATS

1 - Le bilan biologique hépatique

1) Les transaminases

|                   |   |              |   |
|-------------------|---|--------------|---|
|                   | : |              | : |
|                   | : | T.G.P. > 200 | : |
|                   | : |              | : |
|                   | : |              | : |
| Nombre de malades | : | 17           | : |
|                   | : |              | : |
| H.C.P.            | : | 17 %         | : |
|                   | : |              | : |
| H.C.A.            | : | 83 %         | : |
|                   | : |              | : |
| Guérison          | : | 23 %         | : |
|                   | : |              | : |
| Cirrhose          | : | 35 %         | : |
|                   | : |              | : |
| Décès             | : | 6 %          | : |
|                   | : |              | : |

(2 malades seulement ont des T.G.P. supérieures à 500)

2)- La bilirubine

|                   |                      |                      |
|-------------------|----------------------|----------------------|
|                   | :                    | :                    |
|                   | : BILIRUBINE > 20 mg | : BILIRUBINE < 20 mg |
|                   | :                    | :                    |
| Nombre de malades | : 7                  | : 38                 |
|                   | :                    | :                    |
| H.C.P.            | : 14 %               | : 18 %               |
|                   | :                    | :                    |
| H.C.A.            | : 86 %               | : 82 %               |
|                   | :                    | :                    |
| Guérison          | : 14 %               | : 10 %               |
|                   | :                    | :                    |
| Cirrhose          | : 57 %               | : 31 %               |
|                   | :                    | :                    |
| Décès             | : 28 %               | : 5 %                |
|                   | :                    | :                    |

3) Les phosphatases alcalines

Dosées pour 28 malades sur 45

Entre 100 et 500 : 8 malades

2 H.C.P.

6 H.C.A.

3 cirrhoses

Phosphatases alcalines normales : 20 malades

5 H.C.P.

15 H.C.A.

8 cirrhoses

#### 4) Les gammaglobulines

Etudiées chez 28 malades

|                        | :                        | :                        |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                        | : GAMMAGLOBULINES > 20 % | : GAMMAGLOBULINES < 20 % |
|                        | :                        | :                        |
| Nombre de malades      | : 21                     | : 7                      |
|                        | :                        | :                        |
| H.C.P. ( $P < 0,01$ )  | : <u>9 %</u>             | : <u>71 %</u>            |
|                        | :                        | :                        |
| H.C.A. ( $P < 0,01$ )  | : <u>91 %</u>            | : <u>28 %</u>            |
|                        | :                        | :                        |
| Guérison               | : 14 %                   | : 14 %                   |
|                        | :                        | :                        |
| Cirrhose (significat.) | : <u>57 %</u>            | : <u>0 %</u>             |
|                        | :                        | :                        |
| Décès                  | : 9 %                    | : 0 %                    |
|                        | :                        | :                        |

5) Autres examens biologiques

(Protides, V.S., B.S.P.)

Protides totaux supérieurs à 90 g/l : aucun malade sur 14

V.S. supérieure à 50 mm (1ère heure) : 3 cas/13

3 H.C.A. cirrhogènes

B.S.P pathologique (supérieure à 10 % à 45 mn) : 11 malades /18  
mais pas d'intérêt pronostic.

2 - Le bilan immunologique à 1 an

1) L'antigène Australia

Recherché pour 43 malades

|                   | : | Ag Au+      | : | Ag Au-      |
|-------------------|---|-------------|---|-------------|
|                   | : |             | : |             |
| Nombre de malades | : | 23          | : | 20          |
| H.C.P.            | : | 13 %        | : | 20 %        |
| H.C.A.            | : | 87 %        | : | 80 %        |
| Guérison          | : | 4 %         | : | 20 %        |
| Cirrhose (N.S.)   | : | <u>24 %</u> | : | <u>45 %</u> |
| Décès             | : | 8 %         | : | 5 %         |
|                   | : |             | : |             |

2) Les anticorps anti-muscle lisse (A.M.L.)

Recherchés 20 fois

2 malades ont un taux d'A.M.L. élevé (++ ou +++) : (il s'agit de 2 H.C.A. cirrhogènes).

3) Les anticorps antinucléaires

Etudiés chez 15 malades

1/64 : 2 cas d'H.C.A. mortelles

4) Les immunoglobulines

Dosées seulement chez 6 malades, donc aucune conclusion n'est bien sûr possible.

### 3) - Etude histologique à 1 an

22 malades **seulement** sur les 45 de notre série ont eu une P.B.F. à un an d'évolution.

Mais l'espace porte n'est pas représenté chez 4 d'entre eux ; seulement 18 seront ainsi étudiés.

- 2 malades ont un aspect histologique de cirrhose
- 7 des lésions évoquant une H.C.Ag
- 7 un aspect de H.C.P.
- 2 enfin ont une simple fibrose inactive ou un foie normal.

|                   |   |            |   |             |
|-------------------|---|------------|---|-------------|
|                   | : | :          | : | :           |
|                   | : | H.C.Ag     | : | H.C.P. OU   |
|                   | : | ± CIRRHOSE | : | FOIE NORMAL |
|                   | : | :          | : | :           |
| Nombre de malades | : | 9          | : | 9           |
|                   | : | :          | : | :           |
| H.C.A.            | : | 100 %      | : | 55 %        |
|                   | : | :          | : | :           |
| H.C.P.            | : | 0 %        | : | 45 %        |
|                   | : | :          | : | :           |
| Guérison          | : | 11 %       | : | 22 %        |
|                   | : | :          | : | :           |
| Cirrhose          | : | 55 %       | : | 33 %        |
|                   | : | :          | : | :           |

(Par définition il ne peut y avoir d'H.C.P. si la P.B.F. montre des images d'hépatite chronique agressive ou de cirrhose).

## DISCUSSION

---

1 - Nous devons en premier lieu remarquer un point important : dans cette étude, après un an d'évolution, les transaminases, la bilirubine et les phosphatases alcalines sont normales dans au moins deux tiers des cas.

Ces examens biologiques rassurants ne doivent donc faire en rien préjuger de la guérison ou de l'absence d'agressivité de l'hépatite.

En effet, 80 % des H.C.A. ont des T.G.P. inférieures à 200, sont anictériques et ont un taux normal de phosphatases alcalines.

D'autre part, si ces examens sont anormaux, l'évolution n'est guère différente.

Donc les transaminases, la bilirubine et les phosphatases alcalines ne nous paraissent avoir aucune valeur pronostique à ce stade de la maladie, contrairement aux phases précédentes.

L'analyse de la littérature est assez difficile à intégrer à cette étude : en effet, nous ne connaissons pas de travail qui ait analysé les bilans hépatiques à un an d'évolution.

La majorité des auteurs souligne, lors des poussées évolutives, de l'hépatite chronique, une élévation plus importante des transaminases et de la bilirubine dans les H.C.A. "auto-immunes" que dans les H.C.A. virales (SHERLOCK, MISTILIS, HADZIYANNIS).

Nous ne pouvons ici confirmer ou infirmer cette théorie.

2 - Dans notre étude, seules les gammaglobulines et l'Ag  
Au nous paraissent présenter un intérêt quant au pronostic (toujours à  
un an d'évolution).

Nous pouvons constater que les gammaglobulines sont très rarement  
élevées (2 cas/21 supérieurs à 20 %) en cas d'H.C.P. ( $P < 0,01$ )

Surtout, nous n'avons jamais noté d'évolution cirrhogène si celles  
ci sont normales :

- gammaglobulines supérieures à 20 % : 12 cirrhoses pour 21  
malades
- gammaglobulines normales : 0 cirrhose (7 malades)  
( Très significatif)

Ceci est bien classique et a été souvent écrit (READ, SHERLOCK,  
MISTILIS, BECKER ...)

Enfin nous retrouvons encore à ce stade, moins d'évolution cirrho-  
gène dans les hépatites avec antigène Australia :

Ag Au+ : 24 % de cirrhose sur 23 malades

Ag Au- : 45 % de cirrhose sur 20 malades

Mais ces chiffres ne sont pas significatifs.

Ceci est également bien conforme aux données de la littérature qui  
accordent une moindre gravité évolutive aux H.C.A. virales.

3 - Quant aux autres examens biologiques (bilan hépatique ou immunologique) ils sont trop rarement positifs pour pouvoir porter des conclusions.

4 - Rôle enfin de l'étude histologique que nous avons pu faire pour 18 malades

Remarquons que dans 1/3 des cas, une H.C.A. revêt à ce stade un aspect histologique d'H.C.P. (5/14). En fait il s'agit le plus souvent de P.B.F. faites lors de stades de rémission d'une H.C.A., qui, on le sait, se caractérise alors bien souvent par des images histologiques d'H.C.P..

Ainsi à ce stade la P.B.F. semble déjà avoir un intérêt pronostic moindre.

Elle nous paraît surtout indiquée pour apprécier la qualité de la rémission clinique et biologique d'une H.C.A. d'une part, d'autre part pour confirmer un diagnostic d'H.C.P. (SIDI).

## C O N C L U S I O N

Nous avons en premier essayé de préciser les éléments nosologiques et la classification des hépatites prolongées et chroniques, en excluant les formes purement cholestatiques.

- Par prolongée, nous appelons les hépatites qui ont, après 2 mois au moins, des TGP supérieures ou égales à 200, mais qui vont guérir en moins d'1 an sans apparition de cirrhose.

- Il semble que l'on puisse opposer 2 types d'hépatites chroniques :

. Les hépatites chroniques persistantes qui sont caractérisées par :

- . l'absence de signes cliniques hépatiques ou systémiques
- . L'absence d'auto-anticorps
- . des lésions minimales sur le plan histologique, classiquement simple portite, en fait surtout parenchymateuses.
- . une étiologie surtout virale
- . enfin, une évolution bénigne, sans apparition de cirrhose.

. Le groupe des hépatites chroniques actives

- Il a en commun les lésions histologiques :

Soit lésions de Piece Meal Necrosis

Soit hépatite subaigue

- Il semble que l'on puisse discerner 3 groupes d'après l'étiologie.

\* Les HCA virale avec présence de l'Ag Au où, les signes systémiques et les auto-anticorps sont rares.

L'évolution moins souvent cirrhogène que

\* Les HCA auto-immunes où il existe :

- . un terrain particulier (surtout les jeunes femmes)
- . des signes cliniques et biologiques de maladie auto-immune avec de nombreux anticorps.
- . une évolution presque toujours cirrhogène.

\* Les HCA sans étiologie évidente, où :

- . il n'existe ni auto-anticorps, ni antigène australia
- . il n'y a pas de signes cliniques systémiques
- . l'évolution serait, comme le premier groupe, rarement cirrhogène.

Sur le plan thérapeutique, à l'heure actuelle, les indications et les schémas thérapeutiques paraissent mieux cernés :

- La plupart des auteurs s'accordent 1 délai de plus en plus long avant de commencer à traiter une hépatite prolongée.

- Tous s'accordent pour ne pas traiter les hépatites chroniques persistantes.

- Par contre 2 schémas sont possibles pour les hépatites chroniques actives :

- . Soit les corticoïdes seuls
- . Soit associées aux immunosuppresseurs

Dans un dernier chapitre nous avons étudié 100 cas d'hépatites prolongées et chroniques et tenté de dégager les facteurs du pronostic :

- à la phase aigue initiale
- de 3 à 6 mois
- enfin après 1 an d'évolution

Tous ces malades devaient avoir des TGP supérieures ou égales à 200 unités au moins une fois après 2 mois d'évolution de l'hépatite.

- . une surveillance d'au moins 6 mois
- . une ponction biopsie du foie au minimum

Nous avons ainsi retenu 40 hépatites prolongées qui intéressent surtout des sujets jeunes puisque 32 ont moins de 40 ans.

- 10 hépatites chroniques persistantes (autant d'hommes que de femmes) avec 2 guérisons, 5 stabilisations et bien sûr jamais de cirrhose.
- 50 hépatites chroniques actives, fréquentes après 40 ans, à l'opposé des prolongées.

Il faut noter cependant dans le groupe des moins de 40 ans, une prédominance féminine très nette.

Ces 50 malades ont été suivis 3 ans en moyenne (de 6 mois à 7 ans) et nous avons observé :

- 3 guérisons
- 22 cirrhoses
- et 5 décès,

chiffres qui attestent leur gravité évolutive.

Aussi avons nous essayé de mettre en évidence les facteurs du pronostic à différents stades de l'évolution.

- Au stade initial d'hépatite aigue, certains facteurs sont classiques et nous les avons aussi retrouvés :

Un début anictérique et avec un taux faible ( $< 500$ ) de transaminases conditionne davantage l'évolution chronique et cirrhogène.

De même un traitement précoce par les corticoïdes est aussi un facteur péjoratif.

Par contre le type de l'évolution avant 3 mois nous paraît aussi intéressant : nous avons pu noter davantage de guérisons (donc de formes prolongées) si l'évolution est marquée par une ou par plusieurs rechutes.

- De 3 à 6 mois de nombreux facteurs influent sur le pronostic :

Nous avons pu noter comme facteur de mauvais pronostic :

- . des transaminases basses ( $< 500$ )
- . un taux élevé de gammaglobulines
- . la présence d'antigène australia (davantage d'évolution cirrhogène).
- . la présence d'anticorps anti-muscle lisse et d'ACAN à un taux élevé.

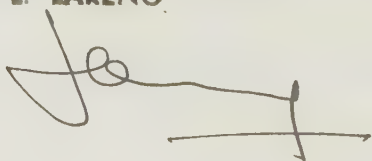
2 de ces facteurs ont ensemble une valeur très péjorative :

- . des TGP inférieures à 500 u
- . et la présence de l'Ag Au.

De même, l'examen histologique a, à ce stade, un grand intérêt pronostic.

Enfin après 1 an d'évolution, seules les gammaglobulines ont un réel intérêt.

Vu et Permis d'imprimer  
Toulouse, le 18 septembre 1978  
Le Président de l'Université Paul-Sabatier  
L. LARENG



Vu le Président



-:-

B I B L I O G R A P H I E

-:-

- 1 - AHMED M.N., HUANG S.N. et SPENCE L. :  
Australia antigen and hepatitis ; an electron microscopic study.  
Arch. Path. 1971, 92, 66-73.
- 2 - ALAGILLE D., GLICENSTEIN M. et LELONG M. :  
L'hépatite lupoïde : discussion nosologique à propos de 2 observations.  
Rev. Int. Hépat. 1963, 13, 193-213.
- 3 - ALBOT G., TOULET J., DAVEZAC U.F. et LUNEL J. :  
Essai sur l'interprétation diagnostique de l'épreuve de la B.S.P.  
Sem. Hôp. Paris 1965, 41, 1851.
- 4 - ALBOT G., BOISSON J. :  
De la surveillance biologique des formes à rechute de l'hépatite virale.  
Rev. Int. Hépat. 1969, 19, 35-36.
- 5 - ALMEIDA J.D., ZUCKERMAN A.J., TAYLOR P.E. :  
Immune electron microscopy of the Australia S.H. (Serum Hepatitis) antigen.  
Microbios, 1969, 2, 117-123.
- 6 - ALMEIDA J.D. et WATTERSON A.P. :  
Immune complexes in hepatitis.  
Lancet 1969, II, 983-986.
- 7 - ALMEIDA J.D., RUBENSTEIN D. et STOTT E.J. :  
New antigen antibody system in Australia antigen positive hepatitis.  
Lancet 1971, II, 1225-1227.
- 8 - ALPERT L. et VETANCOURT R. :  
Chronic hepatitis. A clinical pathologic study of 75 cases.  
Arch. Path. 1969, 88, 593-601.
- 9 - AMIEL J.L. :  
Les immunosuppresseurs cliniques en expérimentation et en clinique.  
Presse Med. 1967, 75, 1795.
- 10 - ANAND O.P., TAMBURRO Ch. et LEEVY C.M. :  
Detrimental affect of exercice in hepatitis.  
Gastroenterology 1971, 60, 735.

- 11 - ANDERSEN I., VELLAR O.D. :  
Viral hepatitis. A follow-up study of 373 notified cases in Oslo  
1949-1953.  
Acta Med. Scandinav. 1967, 182, 691.
- 12 - ANDRE D., SALUSSOLA D., TREPO Ch., SEPETJIAN N., MONIER J.C. et THIVOLET J. :  
Signification des anticorps antimitochondries en pathologie hépatique  
et au cours de la syphilis.  
Pathologie et Biologie (sous presse).
- 13 - ARANY-PUYFOURCAT Y. :  
Ictère et grossesse. A propos de 30 observations.  
Thèse Med. Toulouse 1974.
- 14 - ARRIEU A.B. :  
Les cirrhoses avec hypergammaglobulinémie.  
Thèse Med. Bordeaux 1968.
- 15 - BACH J.F., LABORD M.A. et DORMONT J. :  
Mode d'action des immunosuppresseurs.  
Gaz. Med. France 1971, 78, 47-58.
- 16 - BAGGENSTOSS A.H. et SUMMERSKILL W.H.S. -  
The morphology of chronic hepatitis.  
In the Liver and its Diseases.  
By SHAFFNER F., SHERLOCK S. and LEEVY C.M. 1974.
- 17 - BANCROFT J.B., HIEBERT E. et BRACKER C.E. :  
The effect of various polyanions on shell formations of some spherical  
viruses.  
Virology 1969, 39, 924-930.
- 18 - BANCROFT W.H., MUNDON F.K. et RUSSEL P.K. :  
Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen.  
J. Imm. 1972, 109, 842-848.
- 19 - BAR-SHANY S., EDWARDS V.M., MOSLEY J.W. et BANCROFT W.H. :  
Subtypes of hepatitis B antigen among Israeli blood donors.  
Vox. Sang. 1973, 25, 105-112.
- 20 - BAYER M.E., BLUMBERG B.S. et WERNER B. :  
Particles associated with Australia antigen in the sera of patients  
with leukaemia, Down's syndrome and hepatitis.  
Nature, 1968, 218, 1057-1059.

- 21 - BECKER M.D., SCHEUER P.S., BAPTISTA A. et SHERLOCK S. :  
Prognosis of chronic persistent hepatitis.  
Lancet, 1970, I, 53-57.
- 22 - BERENI J. et PEINDARIES R. :  
Ictère par hépatite et transaminases sériques.  
A propos de 643 observations. Etude statistique de trois traitements.  
Presse Med. 1963, 71, 2127.
- 23 - BERENI J., CHASTEL C., DESMERGUES C. et GOASGUEN J. :  
L'hépatite virale persistante. Sa fréquence et ses modalités évolutives en milieu militaire.  
Presse Med. 1969, 77, 1713-1715.
- 24 - BERENI J., CHASTEL C., BEZON A. et PHILIBERT M. :  
Hépatite virale et hémoglobine A2.  
Presse Med. 1970, 78, 793-794.
- 25 - BERG P.A., ROITT I.M., DONIACH D. et HORNE R.W. :  
Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhoses. III. Characterisation of the inner membrane complement fixing antigen.  
Clin. Exp. Immunol. 1969, 4, 511-525.
- 26 - BERG N.O. et ERIKSSON S. :  
Liver disease in adults with alpha 1 antitrypsin deficiency.  
New. Engl. J. Med. 1972, 287, 1264-1276.
- 27 - BERTHELOT J. :  
Les formes prolongées de l'hépatite virale.  
Rev. Med. Paris, 1964, 987-994.
- 28 - BERTRAND L., ROBINET-LEVY M., MICHEL H. et LEMAIRE J.M. :  
Essai de corrélation entre certaines affections hépatiques et un système précipitant non constitutionnel.  
Rev. Fr. Transf. 1973, 16, 33-38.
- 29 - BERTRAND L. et TREPO Ch. :  
Aspects immunologiques des maladies du foie.  
XXXIX Congrès Français de Médecine, 1973.
- 30 - BIANCHI L., DE GROOTE J., DESMET V., GEDIGK P., KORB G., POPPER H.,  
POULSEN H., SCHENER P., SCHMID M., THALER H. and WEPLER W. :  
Morphological criteria in viral hepatitis.  
Lancet, 1971, I, 333-337.

- 31 - BIANCHI P., BIANCHI P., COLTORTIN, NACCARATO R. et VERME G. :  
Occurrence of Australian antigen in chronic hepatitis in Italy.  
Gastroenterology 1972, 63, 482-485.
- 32 - BLUM A.L., STUTZ R., HAEMMERLI U., SCHMID P. et SCHMID M. :  
A fortuitously controlled study of steroid therapy in acute viral hepatitis.  
Amer. J. Med. 1969, 47, 82.
- 33 - BLUMBERG B.S., ALTER H.S., RIDDEL N.M. et HERLANSON M. :  
Multiple antigenic specificities of serum lipoproteins detected with sera of transfused patients.  
Vow. Sang. 1969, 9, 128-145.
- 34 - BLUMBERG B.S., ALTER H.S. et VINISH S. :  
A "new" antigen in leukemia sera.  
J.A.M.A. 1965, 191, 541-546.
- 35 - BLUMBERG B.S., GERSTLEY B.J.S., HUNGERFORD D.A., LONDON W.T. et SUTNICK A.I. :  
A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis.  
Ann. Int. Med. 1967, 66, 924-931.
- 36 - BLUMBERG B.S. and Al. :  
Association between lepromatous leprosy and Australia antigen.  
Lancet 1967, 2, 173-176.
- 37 - BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I. et LONDON W.T. :  
Australia antigen and hepatitis (special communication).  
J.A.M.A. 1969, 207, 1895.
- 38 - BOIVIN P. et FAUVERT R. :  
L'exploration fonctionnelle du foie dans 115 cas d'hépatite virale.  
Rein et foie, Vittel 1960, I, 25.
- 39 - BOIVIN P. et AUZEPY Ph. :  
Le syndrome de cytolyse hépatique.  
Rev. Prat. 1962, 12, 857.
- 40 - BOIVIN P. et FAUVERT R. :  
L'exploration fonctionnelle du foie dans les hépatites aiguës.  
Rev. Prat. 1963, 13, 1193.

- 41 - BOIVIN P. et FAUVERT R. :  
Valeur comparée du dosage de quelques activités enzymatiques sériques  
en pathologie hépatique.  
Presse Med. 1964, 72, 3271.
- 42 - BOLIN T.D., DAVIS A.E. et LIDDELOW A.G. :  
Liver disease and cell-mediated immunity in hepatitis-associated  
antigen carriers.  
Gut. 1973, 14, 365-368.
- 43 - BONOMO L., TURSI A. et MINERVA V. :  
Immunofluorescence study of rheumatoid factor in liver tissue of  
patients with rheumatoid arthritis and hepatic diseases.  
J. Path. Bact. 1966, 92, 423-431.
- 44 - BOUREL M. et BRISSOT P. :  
L'avenir des malades atteints d'hépatite virale.  
Conc. Med. 1975, 9724, 4019-4029.
- 45 - BOYER J.L. et KLATSKIN G. :  
Pattern of necrosis in acute viral hepatitis : pronostic value of  
bridging (sub-acute hepatic necrosis).  
New Engl. J. Med. 1970, 283, 1063-1071.
- 46 - BROTMAN A. :  
Transaminemia. Semantic confusion of a clinical dilemma.  
Calif. Med. 1971, 114, 45-47.
- 47 - BRZOSKO W.S., MADALINSKI K., KRAWCZINSKI K. et NOVOLAWSKI A. :  
Australia antigen immune complexes in patients with different forms  
of hepatitis.  
J. Infect. Dis. 1971, 123, 251-256.
- 48 - BRZOSKO W.J., MADALINSKI K., KRAWCZINSKI K. et NOVOLAWSKI A. :  
Duality of hepatitis B antigen and its antibody. Immunofluorescence  
studies.  
J. Infect. Dis. 1973, 127, 424-428.
- 49 - BULKLEY B.H., HEIZER W.D., GOLDFINGER S.E., ISSELBACHER K.J. et SHULMAN N.R. :  
Distinctions in chronic active hepatitis based on circulating hepatitis  
associated antigen.  
Lancet 1970, 2, 1323-1326.
- 50 - BUROW B. :  
Prognose der hepatitis infectiosa.  
Deutsches Gesundheitswesen 1973, 28, 301-304.

- 51 - CACHIN M., PERGOLA F. et LEVILLAIN R. :  
Les cirrhoses post-hépatitiques.  
Bull. Soc.Med. Paris, 1957, 73, 1010-1024.
- 52 - CACHIN M., PERGOLA F., GUYET-ROUSSET P. et BRUN C. :  
L'hépatite chronique post-virale.  
Sem. Hôp. Paris 1964, 40, 3008-3023.
- 53 - CACHIN M. et PERGOLA F. :  
Chronic viral hepatitis.  
Presse Med. 1967, 104, 10.
- 54 - CACHIN M. :  
L'hépatite chronique active de la femme jeune.  
Vie Med. 1967, 48, 1157.
- 55 - CACHIN M. et LAUNOIS J.P. :  
Les formes prolongées de l'hépatite virale.  
Vie Med. 1970, 35, 4767.
- 56 - CAIN G.D., MAYER G., JONES E.A. :  
Augmentation of albumin but not fibrinogen synthesis with cortico-  
steroid in patients with hepatocellular disease.  
J. Clin. Invest. 1970, 40, 2198-2204.
- 57 - CAROLI J. :  
Les hépatites prolongées.  
Med. Int. 1967, 2, 305.
- 58 - CAROLI J. et HECHT Y. :  
Les hépatites malignes : signes, évolution, traitement.  
Rev. Prat. 1968, 18, 2611.
- 59 - CAZAL P., ROBINET-LEVY M., LEMAIRE J.M. et MICHEL H. :  
L'antigène Australia ; faits et hypothèses.  
J. Med. Montpellier 1970, 5, 468-474.
- 60 - CAVELL B. et LEONHARDT :  
Hereditary hypergammaglobulinemia and lupoïd hepatitis.  
Acta Med. Scand. 1965, 177, 751-759.
- 61 - CLEMENCON G. :  
Le diagnostic enzymatique de l'hépatite chronique.  
Med. et Hyg. (Genève) 1969, 884, 1000-1002.

- 62 - CLOSSO O., HAUKENES G., GSONE E. et BLOMHOFF J.P. :  
Raised antibody titres in chronic liver disease.  
Lancet 1971, 2, 1202.
- 63 - CHRISTOFFERSEN P. et DIETRICHSON O. :  
Histological changes in liver biopsies from patients with chronic hepatitis.  
Acta Path. Microbiol. Scand. 1974, 82, 539-546.
- 64 - COOK G.C., MULLIGAN R. et SHERLOCK S. :  
Controlled prospective trial of corticostéroïd therapy in active chronic hepatitis.  
Quart. J. Med. 1971, 40, 159-185.
- 65 - COPPO M. et TEDESCHI G. :  
Données immunologiques dans le domaine des cirrhoses.  
Rev. Int. Hepat. 1966, 16, 163-167.
- 66 - COULERU O. :  
L'antigène Australia dans le sang.  
Thèse Pharmacie, Paris 1972.
- 67 - COULERU O., MOULIAS R., PETER F., BOUSQUET O., GERMAIN A. et LOEPER J. :  
Etude ultrastructurale de l'antigène Australia.  
Nouv. Presse Med. 1973, 2, 1633-1637.
- 68 - DAMBRIN G. :  
Notre expérience concernant l'étude immunologique des hépatites.  
Thèse Médecine, Toulouse 1972.
- 69 - DANE D.S., CAMERON C.K. et BRIGGS M. :  
Virus like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis.  
Lancet 1970, I, 695-698.
- 70 - DEBRAY C., PAOLAGGI J.B. et PAOLAGGI J.A. :  
Hépatite lupoïde.  
Rev. Int. Hepat. 1963, 13, 375-411.
- 71 - DEBRAY C., PAOLAGGI J.A. et PAOLAGGI J.B. :  
L'hépatite chronique existe.  
Sem. Hôp. Paris 1965, 41, 1077-1084.

- 72 - DEDIU S. :  
Aspects clinico-histologiques et pathogéniques de l'hépatite virale prolongée.  
Rev. Int. Hepat. 1968, 18, 487-514.
- 73 - DE GROOTE J., DESMET V.J., GEDIGK et Al. :  
A classification of chronic hepatitis.  
Lancet 1968, 2, 626-628.
- 74 - DE GROOTE J., DESMET V.J., GEDIGK P., KORB G., POPPER H., POULSEN H., SCHEUER P.J., SCHMIDT M., THALER H., VEHLINGERE, WEPLER W. :  
Classification de l'hépatite chronique.  
Presse Med. 1968, 76, 205.
- 75 - DE GROOTE J., FEVERY J. et VANDENBROUCKE J. :  
Treatment of chronic hepatitis with azathioprine and prednisone combined.  
Immunology of the liver, 1971, 243-249.
- 76 - DEL PRETE S., CONSTANTINO D., DOGLIA M., GRAZIINA A., ADJUKIEWICK A., DUDLEY F.J., FOX R.A. et SHERLOCK S. :  
Detection of a new serum antigen in three epidemics of short incubation hepatitis.  
Lancet 1970, 2, 579-581.
- 77 - DEMEULENAERE L., VAN EGMOND J., LACRES R. et ROTTIERS R. :  
Traitement immunosuppresseur par antimétabolites dans les hépatopathies chroniques.  
Acta Gastro-Ent. Belg. 1968, 31, 424-434.
- 78 - DEMEULENAERE L., ROTTIER R., VAN EGMOND J., LACRES R. :  
Aspects particuliers du diagnostic enzymologique en hépatologie.  
Acta Gastro-Ent. Belg. 1968, 31, 747.
- 79 - DESMET V.J. :  
Chronic hepatitis, including primary biliary cirrhosis.  
In the Liver, Williams and Wilkins, Baltimore, 1972, 286-314.
- 80 - DESMET V.J. et DE GROOTE J. :  
Histological diagnosis of viral hepatitis.  
Clinics in Gastroenterology, Vol. 3, n° 2, May 1974, 337-354.
- 81 - DEUTSCH G.F. et SPENCE L. :  
Virus like particles in the liver and their relation-ship to Australia antigen.  
Lancet 1971, I, 447.

- 82 - DIETRICHSON O., NIELSEN J.O., ELLING P. et CHRISTOFFERSEN P. :  
The relevance of a serological classification of chronic hepatitis.  
Acta Path. Microbiol. Scand. 1973, 81, 519-524.
- 83 - DONIACH D., ROITT I.M., HUDSON R.V. :  
Thyroidite d'auto-immunité associée aux affections hépatiques.  
Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1959, 34, 287-298.
- 84 - DONIACH D., ROITT I.M., WALKER J.G. et SHERLOCK S. :  
Tissus antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoïd) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and there clinical implications.  
Clin. Exp. Immunol. 1966, I, 237.
- 85 - DONIACH D. and WALKER J.G. :  
A unified concept of auto-immune hepatitis.  
Lancet 1969, I, 813-815.
- 86 - DONIACH D., WALKER J.G., ROITT I.M. et BERG P.A. :  
"Auto-allergic" hepatitis.  
New Engl. J. Med. 1970, 282, 86-98.
- 87 - DONIACH D. et WALKER G. :  
Immunopathology of liver disease.  
In Progress in liver Diseases. Editors Popper et Schnaffner 1972, 381-402.
- 88 - DONIACH D., DEL PRETE S., DANE D.S. et WALSH J.H. :  
Viral hepatitis related antigen in autoimmune hepatic disorders.  
Canad. Med. Ass. J. 1972, 106, 513-518.
- 89 - DREWS J. et BRAVERMAN G. :  
Alteration in the nature of ribonucleic acid synthetised in rat liver during regeneration and after cortisol administration.  
J. Biol. Chem. 1967, 242, 801-808.
- 90 - DUDLEY F.J., FOX R.A. et SHERLOCK S. :  
Relations hip of hepatitis associated antigen (H.A.A.) to acute and chronic liver injury.  
Lancet 1971, 2, 1-3.
- 91 - DUDLEY F.J., FOX R.A. et SHERLOCK S. :  
Cellular immunity and hepatitis associated Australia antigen in liver disease.  
Lancet 1972, 1, 723-726.

- 92 - DUDLEY F.J., SCHEUER P.J. et SHERLOCK S. :  
Natural history of hepatitis associated antigen positive chronic liver disease.  
Lancet 1972, 1388-1393.
- 93 - DUDLEY F.J., O'SHEA, ADJUKIEWICZ A. et SHERLOCK S. :  
Serum antibodies and immuloglobulins in hepatitis associated antigen positive and negative liver disease.  
Gut. 1973, 14, 360-364.
- 94 - DUPUY Ph. :  
Etude de l'hépatite virale dans une unité d'hémodialyse périodique d'un centre hospitalier universitaire.  
Thèse Med. Toulouse 1975.
- 95 - ELKINGTON S.G., SCHREIBER W.M. et CONN H.O. :  
Hepatic injury caused by L. alpha-methyl dopa.  
Circulation 1969, 40, 589-595.
- 96 - ELLING P. et NIELSEN J.O. :  
Quantitative studies of Australia antigen in acute and chronic hepatitis.  
Vox Sang. 1973, 24, 44-54.
- 97 - ETIENNE J.P., DELAVIERRE P. et CHRETIEN J. :  
Etude critique des résultats de la laparoscopie dans les maladies du foie et des voies biliaires.  
Sem. Hôp. Paris 1964, 40, 587-601.
- 98 - ETIENNE J.P. :  
Les hépatites virales prolongées (signes, évolution et traitement).  
Rev. Prat. (Paris) 1968, 18, 2595-2608.
- 99 - ETIENNE J.P., GUEROULT N., BOUILLOT P. et CHAPUT J.C. :  
Hépatite virale : comparaison des résultats des examens histologiques, laparoscopiques, cliniques et biologiques à propos de 75 cas.  
Med. Chir. Dig. 1972, I, 173-177.
- 100 - EVANS A.S., SPRINZ H. et NELSON R.S. :  
Adrenal hormone therapy in viral hepatitis.  
Am. J. Med. 1953, 19, 783.
- 101 - FABER V. et ELLING P. :  
Antinuclear factors (A.N.F.) as determined by the immunofluorescent antibody technique.  
Acta Med. Scand. 1965, 177, 309-319.

- 102 - FARIA R. and FINMARIA N.S. :  
Hepatitis B associated with konyne.  
New Engl. J. Med. 1972, 287, 358-359.
- 103 - FARROW L.S., HOLBOROW E.J., JOHNSON G.O., LAMBS S.G., STEWART S.S.,  
TAYLOR P.E. et ZUCKERMAN A.J. :  
Autoantibodies and the hepatitis associated antigen in acute infective hepatitis.  
Brit. Med. J. 1970, 2, 693-695.
- 104 - FAUVERT R. :  
A propos de l'exploration fonctionnelle du foie.  
Maroc Med. 1964, 43, 525.
- 105 - FEINMAN S.V., BERRIS B., SAINCLAIR J.C., WROBEL D.M., ALTER H.S. et  
HOLLAND P.V. :  
Relation of hepatitis B antigen subtypes in symptom-free carriers to geographic origin and liver abnormalities.  
Lancet 1973, 2, 867-869.
- 106 - FEIZI T. :  
Immunoglobulins in chronic liver disease.  
Gut. 1968, 9, 193-198.
- 107 - FENSTER L.F. :  
Viral hepatitis in the elderly. An analysis of 23 patients over 65 years of age.  
Gastroenterology 1965, 49, 262.
- 108 - FINLAYSON N.D.C., KROHNN K., ANDERSON K.E., JOKOLAINEN P.T. et PRINCE A.M. :  
Interrelations of hepatitis B antigen and autoantibodies in chronic idiopathic liver disease.  
Gastroenterology, 1972, 63, 646-652.
- 109 - FINLAYSON N.D.C., KROHN M.D., FAUCONNET M.H. et ANDERSON K.E. :  
Significance of serum complements levels in chronic liver disease.  
Gastroenterology 1972, 63, 653-659.
- 110 - FODOR O., SCHWARTZ M., CALU C. et GEORGESCO E. :  
Recherche sur les facteurs activateurs dans l'évolution de l'hépatite chronique. Le rôle de l'effort physique.  
Rev. Int. Hepat. 1964, 14, 567-575.
- 111 - FODOR O., PARAU N., NICOARA G. et BAN A. :  
Investigations sur le mécanisme immunologique dans l'hépatite chronique et la cirrhose hépatique post-virale.  
Rev. Int. Hepat. 1965, 15, 1247-1255.

- 112 - FOX R.A., DUDLEY F.J., SHERLOCK S. :  
An epidemic of hepatitis in a renal dialysis unit.  
Proc. Roy. Soc. Med. 1971, 64, 277-278.
- 113 - FRITZ A. et MOSCOVIC C. :  
Sur le traitement des hépatites virales à leur début. A propos de  
100 cas.  
Rev. Med. Tours 1965, 6, 367.
- 114 - GALAMBOS J.T. :  
Chronic persisting hepatitis.  
Am. J. Dig. Dis. 1964, 9, 817.
- 115 - GALBRAITH R.M., Mc KENZIE R.M., SMITH M.G.M., TEE D.S., DONIACH D.,  
WILLIAMS R. :  
Immunological abnormalities in the relatives of patients with  
active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis.  
7th Meet. Europ. Assoc. for Study of the liver, Arnhem, 1972.
- 116 - GALLAGHER N.D. and GOULSTON S.I.M. :  
Persistent acute viral hepatitis.  
Br. Med. J. 1962, I, 906-908.
- 117 - GAVRILA I. et PIRVU C. :  
Valeur pronostique de certaines modifications immunoélectrophorétiques  
des protéines sériques dans l'hépatite épidémique.  
Sem. Hôp. Paris 1968, 44, 3375.
- 118 - GEALL M.G., SCHOENFIELD L.J. et SUMMERSKIL W.H.J. :  
Classification and treatment of chronic active liver disease.  
Gastroenterology 1968, 55, 724-729.
- 119 - GELZAYD E.A. et KIRSNER J.P. :  
Immunological aspects of chronic active hepatitis in young people :  
A critical review of the recent literature.  
Am. J. Med. Sci. 1967, 253, 128-139.
- 120 - GENTILINI P. :  
Lancet 1972, 2, 378.
- 121 - GERBER M.A., HADZIYANNIS S., VISSOULIS C., SCHAFFNER F., CARONETTO F.  
et POPPER H. :  
Electron microscopy and immunoelectronmicroscopy of cytoplasmic  
hepatitis B antigen in hepatocytes.  
Am. J. Pathol. 1974, 75, 489-502.

- 122 - GERIN J.L., PURCELL R.H., HOGGAN M.D. :  
Biophysical properties of Australia antigen.  
J. Virol. 1969, 4, 763.
- 123 - GIUSTINO V., DUDLEY F.S., SHERLOCK S. :  
Thymus dependent lymphocyte function in patients with hepatitis  
associated antigen.  
Lancet 1972, 2, 850-853.
- 124 - GOLDEN H.E., Mc DUFFIE :  
Role of lupus erythematosus factor and accessory serum factors in  
production of extra cellular nuclear material.  
Ann. Intern. Med. 1967, 67, 780-790.
- 125 - GORDON I., BERBERIAN M., STEVENSON D. et REDEKER A.G. :  
Distribution of hepatitis B antigenic determinants in different  
forms of viral hepatitis.  
J. Inf. Dis. 1972, 126, 569-573.
- 126 - GRANJON B. :  
Les hépatites chroniques évolutives (A propos de 4 observations  
pédiatriques).  
Thèse Med. Marseille, 1970.
- 127 - HADZIYANNIS S.J., MERIKAS G.E. et AFROUDAKIS A.P. :  
Hepatitis associated antigen in chronic liver disease.  
Lancet 1970, 2, 100.
- 128 - HADZIYANNIS S.J., AFROUDAKIS A.P., VISSOULIS Ch. et MOUSSOURAS A. :  
Cytoplasmic localisation of Australia antigen in the liver.  
Lancet 1972, I, 976-979.
- 129 - HADZIYANNIS S.J., PAPAEVANGELOU G. et VISSOULIS C. :  
Should persons with history of hepatitis be excluded from blood  
donation ?  
Iatriki 1972, 6, 933-937.
- 130 - HADZIYANNIS S.J. :  
Chronic viral hepatitis.  
Clinics in Gastroenterology 1974, 3, 391-408.
- 131 - HECHT Y. et CHEVREL B. :  
Aspect immunitaire des hépatites chroniques. Incidences thérapeutiques.  
Concours Med. 1967, 89, 5795-5805.

- 132 - HEULLY F., RAUBER G., GAUCHER P., LAURENT J. et BIGARD M.A. :  
Existe-t-il une responsabilité de la corticothérapie dans le  
déterminisme de l'hépatite chronique ?  
Nouv. Presse Med. 1972, I, 111-112.
- 133 - HIRSCHMAN S.Z., VERNACE S.J. et SCHAFFNER F. :  
D.N.A. polymérase in preparation containing Australia antigen.  
Lancet 1971, I, 1099-1103.
- 134 - HOANCA O., JOVIN G. et GHEORGHESCO B. :  
Etude comparative des clearances hépatiques chez les malades atteints  
d'hépatite chronique et de cirrhose.  
Rev. Med. Lang. Franc. 1968, 4, 139.
- 135 - HOENIG V. :  
Métabolisme du fer et maladies du foie.  
Séance de la Société Belge de Gastroenterologie du 30.11.1968.
- 136 - HOLBORROW E.J., JOHNSON D.J., FARROW L.S., ZUCKERMAN A.J. et TAYLOR P.E. :  
Immunofluorescence detection of autoantibodies in the sera of acute  
infective hepatitis patients.  
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1971, 177, 214-217.
- 137 - HOLLAND P.V., PURCELL R.H., SMITH H. et ALTER H.S. :  
Subtyping of hepatitis associated antigen ; simplified technic with  
counterelectrophoresis.  
J. Immun. 1972, 109, 420-425.
- 138 - HOOFNAGLE J.H., GERETY R.S. et BARKER L.F. :  
Antibody to hepatitis B virus like core in man.  
Lancet 1973, 2, 869-873.
- 139 - HUTTERER F., RUBIN E. et POPPER H. :  
Mechanism of collagen resorption in reversible hepatic fibrosis.  
Exp. Molec. Path. 1964, 3, 215-223.
- 140 - JEZEQUEL A.M. et ALBOT G. :  
Les modifications de l'ultrastructure du foie au cours des ictères  
par hépatite virale et la pathogénie de l'ictère par hépatite.  
II Formes prolongées simples ou compliquées d'épisodes cholestatiques.  
Sem. Hôp. Paris 1962, 38, 523-539.
- 141 - JOHNSON G.D., HOLBORROW E.J., GLYNN L.E. :  
Antibody to smooth muscle in patients with liver disease.  
Lancet 1965, 2, 878.

- 142 - JOSKE R.A. et KING W.E. :  
The "L.E. cell" phenomenon in active chronic viral hepatitis.  
Lancet 1965, 2, 878-879.
- 143 - JOSKE R.A. et LAURENCE B.H. :  
Familial cirrhoses with autoimmune features and raised immunoglobulin levels.  
Gastroenterology 1970, 59, 546-552.
- 144 - KALLAI L., HAHN A., RODER V. et coll. :  
Correlation between histological findings and serum transaminases values in chronic diseases of the liver.  
Acta Med. Scand. 1964, 175, 49.
- 145 - KATER L., VAN GORE L.H.M. et BORST-EILERS E. :  
Hepatitis : intra-hepatic expression of Au antigen and immune complexes in liver tissue.  
Vox Sang. 1973, 24, 27-32.
- 146 - KERN F., VINNIK I.E., STRUTHERS J.E. et HILL R.B. :  
Treatment of chronic hepatitis with adrenal cortical hormones.  
Amer. J. Med. 1963, 35, 310-322.
- 147 - KNIGHT A.H., FOW A., BAILLOD R.A., NIAZI S.P., SHERLOCK S. et MOORHEAD J.F. :  
Hepatitis associated antigen and antibody in haemodialysis patients and staff.  
Brit. Med. J. 1970, 3, 603-606.
- 148 - KNOLLE J., MEYER ZUM BÜSCHENFELDE K.H. et SCHONBORN H. :  
A long term-study of immunosuppressive therapy in active chronic hepatitis.  
Immunology of the liver 1971, 234-242.
- 149 - KOPPICH F., KARASSI A., GEORGESCU I.S. et BLANC G. :  
Contribution à la classification des formes cliniques de l'hépatite chronique post-virale.  
Acta Gastroent. Belg. 1961, 24, 161-175.
- 150 - KOPPICH F., GEORGESCU P., BLANC G. et DIMITRIU M. :  
Considérations préliminaires sur l'évolution de l'hépatite chronique post-virale.  
Acta Gastroent. Belg. 1961, 24, 161-175.
- 151 - KORMAN M.G., HOFMAN A.F. et SUMMERSKILL W.H.J. :  
Assessment of activity in chronic active liver disease.  
Serum bile acids compared with conventional tests and histology.  
New Engl. J. Med. 1974, 290, 1399-1402.

- 152 - KOSOKA K. et OHTA Y. :  
Follicular hepatitis as an entity of chronic hepatitis related to autoimmune disease.  
T. Gastroent. 1975, 291.
- 153 - KOSOKA K. OHTA Y. et TAKEMURA H. :  
Effects of 6 mercaptopurine in the treatment of liver disease.  
Jap. J. Clin. 1966, 24, 1174-1184.
- 154 - KRAWCZYNSKI K., NAZAREWICZ J., BRZOSKO W.J. et NOWOLAXSKI A. :  
Cellular localisation of hepatitis associated antigen in livers of patients with different forms of hepatitis.  
J. Inf. Dis 1972, 126, 372-377.
- 155 - KRUGMAN S., GILES J.P., HAMMOND J. :  
Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, épidémiological and immunological types of infection.  
J.A.M.A. 1967, 200, 95-103.
- 156 - KRUGMAN S. et GILES J.P.  
Viral hepatitis. New light on an old disease.  
J.A.M.A. 1970, 212, 1019-1029.
- 157 - KUNKEL H., LABTZ D. and HOOGLAND C. :  
Chronic liver disease following infectious hepatitis.  
I Abnormal convalescence from mutual attack.  
Ann. Intern. Med. 1947, 27, 202.
- 158 - KUNKEL H.G., LABBY D.H. :  
Chronic liver disease following infectious hepatitis.  
II Cirrhosis of the liver.  
Ann. Intern. Med. 1950, 32, 433.
- 159 - LAVERDANT Ch., LARRIBAUT J., DISCAMPS S., SERFATI A., LEGUAY J.,  
ESSIOUX A. et MERMET J. :  
Le risque d'évolution scléreuse au cours et à l'issue des hépatites virales. Essai d'appréciation et modalités.  
Rev. Med. Chir. des Mal. du foie 1969, 44, 89.
- 160 - LAVERDANT Ch., CRISTAN P., ESSIOUX A., MOLINIE C., MALVY J.L. et  
ALLEAUME D. :  
L'hépatite virale et son évolution polyphasique.  
Etude de 704 cas suivis pendant 6 à 12 mois.  
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1974, 63, 305-314.

- 161 - LE BOUVIER G.L. :  
Subspecificities of the Australia antigen complex.  
Ann. J. Dis. Child. 1972, 123, 420-424.
- 162 - LEVINE R.L. et RANEK L. :  
Asymptomatic chronic hepatitis : correlation between isolated serum  
transaminase abnormalities and liver biopsy.  
Gastroenterology 1970, 58, 371-377.
- 163 - LEVY V.G., KOWALCZIK-ROSZTEJ N., SALMON C. et CAROLI J. :  
Etude des anticorps sériques au cours des maladies du foie.  
Rev. Med. Chir. Mal. Foie 1969, 44, 209-220.
- 164 - MACKAY I.R., TAFT L.I., COWLING D.C. :  
Lupoid hepatitis.  
Lancet 1956, 1323-1326.
- 165 - MACKAY I.R. :  
The probleme of persisting destructive disease of the liver.  
Gastroenterology 1961, 40, 617-626.
- 166 - MACKAY I.R., et WOOD I.J. :  
The course and treatmend of lupoid hepatitis.  
Gastroenterology 1963, 45, 4-13.
- 167 - MACKAY I.R., WEIDEN S. et HASKER J. :  
Autoimmune hepatitis.  
Ann. N. Y. Ac. Sci. 1965, 124, 767-780.
- 168 - MACKAY I.R., WHITTINGHAM S. :  
Autoimmune chronic hepatitis.  
Postgrad. Med. J. 1967, 41, 72.
- 169 - MACKAY I.R. :  
Chronic hepatitis : effect of prolonged suppressive treatment and  
comparison of azathioprine with Prednisolon.  
Quart. J. Med. 1968, 37, 379-392.
- 170 - MACKAY I.R. et MORRIS P.J. :  
Association of autoimmune active chronic hepatitis with H.L.A. I-8 :  
Lancet 1972, 2, 793-794.
- 171 - MACKAY I.R. :  
Etiology of chronic hepatitis.  
In the liver and Its Diseases 1974, 191-198.

- 172 - MAC LACHLAN M.J., RODMAN G.P., COOPER W.M. et FENNEL R.H. :  
Chronic active ("lupoïd") hepatitis : a clinical, serological and  
pathological study of 20 patients.  
Ann. Intern. Med. 1965, 62, 425-462.
- 173 - MADDREY W.C. et BOITNOTT J.K. :  
Isoniazid hepatitis.  
Ann. Intern. Med. 1973, 79, 1-12.
- 174 - MAGYAR I. et KOVACS A. :  
Traitement des hépatites chroniques par les immunosuppresseurs.  
Rev. Int. Hépat. 1969, 19, 147-162.
- 175 - MAINGUET P. et CAROLI J. :  
Etude statistique du traitement des hépatites ictérogènes aiguës  
par la delta-cortisone.  
Sem. Hôp. Paris 1959, 35, 1974-1976.
- 176 - MAKONO I., NAKAGAWA S. et MASHIMO K. :  
Conjugated and unconjugated serum bile acid levels in patients  
with hepatobiliary disease.  
Gastroenterology 1969, 56, 1033-1039.
- 177 - MARTINI G.A., STROHMEYER G. :  
Post-hepatitis syndromes.  
Clinics in Gastroenterology 1974, 3, 377-390.
- 178 - MEYER K.H. et BUESCHENFELDE :  
Immunosuppressive therapy in chronic hepatitis.  
Therapiewoche 1973, 23, 3, 144.
- 179 - MILLMAN I., ZAVATPNE U., GERSTLEY B.J.S. et BLUMBERG B.S. :  
Australia antigen in the nuclei of liver cell of patients with  
viral hepatitis by the fluorescent antibody technique.  
Nature 1968, 218-1057.
- 180 - MINCOU I. :  
L'hépatite chronique. Contribution à l'étude clinique, biologique et  
structurelle des différentes formes d'hépatites chroniques post-  
virales.  
Rev. Int. Hepat. 1962, 12, 513-558.
- 181 - MISTILIS S.P., STEVEN P. et SCHIFF L. :  
The effect of steroids on hepatic function and pathologies changes in  
chronic viral hepatitis.  
Gastroenterology 1963, 44, 843-844.

- 182 - MISTILIS S.P. et BLACKBURN C.R.B. :  
6-Mercaptopurine and azathioprine in the treatment of active **chronic** hepatitis.  
Austr. Ann. Med. 1967, 16, 305-311.
- 183 - MISTILIS S.P. :  
Active chronic hepatitis.  
Amer. J. Med. 1970, 48, 484.
- 184 - MISTILIS S.P. et KUI CHUN LAM.  
Treatment of chronic hepatitis.  
In Progress in Liver Diseases, POPPER H., SCHAFFNER F., 1972, 419-432.
- 185 - MONIER J.C., THIVOLET J., SEPETJIAN M., BEYVIN A.J. et POUSSET G. :  
Signification et valeur diagnostique des différents types d'**anti-**corps antinucléaires mis en évidence par immunofluorescence **sur** frottis de souris trypanosomées.  
Lyon Med. 1970, 223, 1007.
- 186 - MORETTI G.F., STAEFFEN J., BALLAN P. et CATANZANO G. :  
L'ornithil-carbamyl-transferase du sérum en pathologie hépatobiliaire. A propos de 1700 dosages effectués chez 560 individus grâce à la technique utilisant la réaction de Berthelot.  
Presse Med. 1964, 72, 325.
- 187 - MORROW R.H., SMETANA J.R., SAI F.T. et EDGCOMB J.H. :  
Unusual features of viral hepatitis in accra Ghana.  
Ann. Intern. Med. 1968, 68, 1250.
- 188 - MOSLEY J.W. :  
The surveillance of transfusion-associated viral hepatitis.  
J.A.M.A. 1965, 193, 1007.
- 189 - MULLER R. :  
Deut. Med. Woche 1971, 97, 369.
- 190 - MURRAY-LYON I.M., STERN R.B. et WILLIAMS R. :  
Controlled trial of prednosone and azathioprine in active chronic hepatitis.  
Lancet 1973, 1, 735-737.
- 191 - MUTING D. et MEHLER G. :  
Zur epidemiologie und klinik der akuten hepatitis.  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1968, 93, 1985-19.

- 192 - NACCARATO R., FARINI R., CHIARAMONTE M., PAGLIARO L., FILIPOZZO G.,  
DARDONI L. et SPANO G. :  
A comparison of pair-matched cases of H.A.A. positive and H.A.A.  
negative hepatitis : observations on acute phase and follow-up  
(Astract) .  
Digestion 1972, 5, 247.
- 193 - NAKACHE S.P., SALMON D., HECHT J. et GAROLI J. :  
Etude immunologique de la maladie cirrhotique. Analyse statistique  
de 106 observations.  
Rev. Europ. Et. Clin. Biol. 1970, 15, 71-80.
- 194 - NAUDIN G. :  
L'hépatite chronique évolutive ou active.  
Med. Prat. 1968, 6, 5-7.
- 195 - NEALE C., LEWIS B., WEAVER V. et coll. :  
Serum bile acids in liver disease.  
Gut. 1971, 12, 145-152.
- 196 - NEEFE J.R. :  
Viral hepatitis.  
(in disease of the liver). 2nd Edition by Schiff 1963.
- 197 - NEFZGER M.D. et CHALMERS T.C. :  
The treatment of acute infectious hepatitis. Ten years follow-up  
of the effects of diet and rest.  
Amer. J. Med. 1963, 35, 299-309.
- 198 - NELSON R.S., SPRINTZ H., COLBERT J.W. et HAVENS W.P. :  
Effect of physical activity on recovery from hepatitis.  
Amer. J. Med. 1954, 16, 780-786.
- 199 - NEZELOF C. :  
Les hépatites virales. Anatomie pathologique.  
Rev. Prat. Paris 1968, 18, 2559-2565.
- 200 - NIELSEN J.O., DIETRICHSON O., ELLING P. et CHRISTOFFERSEN P. :  
Incidence and meaning of persistance of Australia antigen in patients  
with acute viral hepatitis. Development of chronic hepatitis.  
New Engl. J. Med. 1971, 285, 1157-1160.
- 201 - NIELSEN J.O., REINICKE V., DIETRICHSON O., ANDERSEN V., THOMSEN M. et  
ANDERSEN E. :  
Immunological studies of Australia antigen carriers with and  
without liver diseases.  
Clin. Exp. Immunol. 1973, 15, 9-16.

- 202 - NIELSEN J.O., LE BOUVIER G.L. et coll. :  
Subtypes of Australia antigen among patients and healthy carriers  
in Copenhagen.  
New Engl. J. Med. 1973, 288, 1257-1261.
- 203 - NIELSEN J.O., MORTEN H., NIELSEN H. et ELLING P. :  
Differential distribution of Australia antigen associated particles  
in patients with liver disease and normal carriers.  
New Engl. J. Med. 1973, 288, 484-487.
- 204 - NORUP G. :  
Complement-fixing liver antibodies. 3. Their serological relation-  
ship to thyroid and rheumatoid factors in patients with chronic  
hepatitis and in normal blood donors.  
Acta Path. Microbiol. Scand. 1967, 70, 405-420.
- 205 - NOVOLAWSKI A., BRZOSKO W.J., MADALINSKI K. et KRAWCZINSKI R. :  
Cellular localisation of Australia antigen in the liver of patients  
with lymphoproliferative disorders.  
Lancet 1970, I, 494-498.
- 206 - NOVOLAWSKI A., SWIDERSKA M., MADALINSKI K., KRAWCZINSKI et BRZOSKO W.J. :  
Inflammatory effect of Au antibody immune complexe.  
Lancet 1973, I, 598.
- 207 - PAGE A.R. et GOOD R.A. :  
"Plasma cell" hepatitis with special attention to steroid therapy.  
J. Dis. Child. 1960, 99, 288-314.
- 208 - PAGE A.R. et GOOD R.A. :  
Plasma cell hepatitis.  
Lab. Invest. 1962, II, 351.
- 209 - PAGE A.R., CONDIE R.M. et GOOD R.A. :  
Suppression of plasma cell hepatitis with 6-Mercaptopurine.  
Amer. J. Med. 1964, 36, 200-213.
- 210 - PALMER P.E., WOLFE H.J. et GHERARDI G.J. :  
Hepatic changes in adult alpha 1 antitrypsin deficiency.  
Gastroenterology 1973, 65, 284-293.
- 211 - PANUSH R.S., WILKINSON L.S. et FAGIN R.R. :  
Chronic active hepatitis associated with eosinophilia and Coombs'  
positive hemolytic anemia.  
Gastroenterology 1973, 64, 1015-1019.

- 212 - PANUSH R.S., FRANCO A.E., SCHUR Ph. :  
Rheumatoid arthritis associated with éosinophilia.  
Ann. Intern. Med. 1971, 75, 199-205.
- 213 - PARAF A. :  
Hépatites virales chroniques et cirrhoses post-ictériques.  
Cah. Coll. Med. Hôp. Paris 1962, 3, 623-628.
- 214 - PARONETTO F., RUBIN E. and POPPER H. :  
Local formation of gammaglobulin in the disease liver and its  
relation to hepatic necrosis.  
Lab. Invest. 1962, II, 150-158.
- 215 - PARONETTO F., SCHAFFNER F., MUTTER R.D., KNIFFEN J.C. et POPPER H. :  
Circulating antibodies to bile ductular cells in various liver  
diseases.  
J.A.M.A. 1964, 187, 503-506.
- 216 - PARONETTO F., SCHAFFNER F. et POPPER H. :  
Immunocytochemical and serological observations in primary biliary  
cirrhosis.  
New. Engl. J. Med. 1964, 271, 1123-1128.
- 217 - PARONETTO F. :  
Tissue culture of adult liver in the study of cytotoxic reactions  
mediated by serum or lymphocyte.  
Vth Meeting Intern. Ass. For the study liver, Versailles,  
2-4 juillet 1972.
- 218 - PARONETTO F. :  
Immunological aspects of liver diseases.  
In Progress in Liver Diseases, New York 1970.
- 219 - PIANTE M. :  
Aspects évolutifs et éléments pronostiques actuels des hépatites  
virales prolongées.  
Thèse Médecine Lyon, 1970.
- 220 - PIROTTE J. :  
Le test à la B.S.P.  
Acta Gastr. Enter. Belg. 1965, 28, 279.
- 221 - PIROTTE J., RUYTERS L., SALMON J. et GACH J. :  
Hépatite chronique active avec manifestations systémiques et réactions  
sériques auto-immunes.  
Acta Gastro-Ent. Belg. 1968, 31, 764.

- 222 - PIROTTE J., RUYTERS L. et SALMON J. :  
Seric immunoglobulin studies in chronic hepatitis and cirrhosis.  
Acta Gastro-Ente. Belg. 1970, 33, 9.
- 223 - POPPER H. et SCHAFFNER F. :  
Liver : Structure and function.  
New York et Londres 1957.
- 224 - POPPER H. et SCHAFFNER F. :  
The problem of chronicity in liver disease.  
In Progress in Liver Disease, New York 1965, 31, 519-538.
- 225 - POPPER H., PARONETTO F. et SCHAFFNER F. :  
Immune processes in the pathogenesis of liver disease. In auto-  
immunity experimental and clinical aspects.  
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1965, 124, 781-799.
- 226 - POPPER H. :  
What is chronic hepatitis ?  
Gastroenterology 1966, 50, 444-448.
- 227 - POPPER H. :  
Aspects immunologiques des maladies hépatiques chroniques.  
Triangle 1967, 7, 136-141.
- 228 - POPPER H., UDENFRIEND S. :  
Hepatic fibrosis : correlation of biochemical and morphological  
investigations.  
Am. J. Med. 1970, 49, 707-721.
- 229 - POPPER H., SCHAFFNER F. :  
The vocabulary of chronic hepatitis (editorial).  
N. Engl. J. Med. 1971, 284, 1154-1156.
- 230 - PRINCE A.M. :  
An antigen detected in the blood during the incubation period of  
serum hepatitis.  
Proc. Nat. Acad. Sc. 1968, 60, 814-821.
- 231 - PROTELL R.L., SOLOWAY R.D., MARTIN W.I. et coll. :  
Antisalmonella agglutinin in chronic active liver disease.  
Lancet 1971, 2, 330-332.
- 232 - READ A.D., SHERLOCK S. et HARRISON L.V. :  
Active juvenile cirrhosis considered as part of a systemic disease  
and the effect of corticosteroid therapy.  
Gut. 1963, 4, 378-393.

- 233 - REPSHER L.H. and FREEBERN R.K. :  
Effects of early and vigorous exercise on recovery from infectious hepatitis.  
The N. Engl. J. Med. 1969, 281, 1393-1396.
- 234 - REYNAUD R. et CAMAIN R. :  
Comparaison de l'évolution immédiate et ultérieure de l'hépatite virale ictérogène chez l'européen et l'africain.  
Bull. Soc. Path. Exot. 1965, 58, 47.
- 235 - REYNOLDS T.B., PETERS R.L. et YAMADA S. :  
Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative, oxyphenisatin.  
N. Engl. J. Med. 1971, 285, 813-820.
- 236 - ROBERT J., BARBIER P., MANASTER J. et JACOBS E. :  
Hépatotoxicité des traitements antimitotiques. Effets sur les tests hépatiques.  
Rev. Int. Hepat. 1968, 3, 427-444.
- 237 - ROUX M. :  
Exploration et traitement des hépatites virales épidémiques de l'adulte jeune.  
Marseille Med. 1967, 5, 495.
- 238 - ROWELL L.B., BLACKMON J.R. et BRUCE R.A. :  
Indocyanin green clearance and estimated hepatic blood flow during mild to maximal exercise in upright man.  
J. Clin. Invest. 1964, 43, 1677-1690.
- 239 - RUYTERS L., RAUBER G. et PIROTTE J. :  
Modalités d'évolution de l'hépatite chronique agressive.  
Arch. Franc. Mal. App. Dig. 1972, 61, 19-32.
- 240 - SAINT E.G., KING W.E., JOSKE R.A. et FINCKH E.J. :  
Course of infectious hepatitis with special reference to prognosis and chronic state.  
Austr. Ann. Med. 1953, 2, 113.
- 241 - SCHALM L. :  
Le traitement "sanatorial" des hépatites dites chroniques.  
Rev. Intern. d'Hépatologie 1962, 12, 1106.
- 242 - SCHEUER P.J. :  
Liver biopsy interpretation.  
Baillere Tindall and Cassel Ltd London 1968.

- 243 - SCHMIDT P.M. et HOFSTETTER J.R. :  
Les gammaglobulines dans l'hépatite virale.  
Schweiz Med. Woch. 1968, 98, 184.
- 244 - SCHUHMACHER K. :  
Immunopathologische Phänomene bei chronischer Leberentzündung.  
Mat. Med. Nordmark 1971, 23, 156-167.
- 245 - SCHWARZMANN V. :  
L'hépatite chronique.  
Rev. Fr. Etude Clin. Biol. 1965, 10, 28-38.
- 246 - SELMAIR H., VIDO I., WILDHIRT E. :  
Zur Prognose der chronischen hepatitis II Verlanfsdauer.  
Dtsch. Med. Woch. 1969, 2, 2220-2222.
- 247 - SELMAIR H. :  
Dtsch. Med. Woch. 1971, 96, 1908.
- 248 - SHERLOCK S. :  
Waldenström's chronic active hepatitis.  
Acta Med. Scand. 1966, 179, 426-463.
- 249 - SHERLOCK S. :  
Immunological aspects of active chronic hepatitis and primary  
biliary cirrhosis.  
Acta Gastro-Ent. Belg. 1968, 31, 416-423.
- 250 - SHERLOCK S., FOX R.A., NIAZI S.P. and SCHEUER P.J. :  
Chronic liver disease and primary liver-cell cancer with hepatitis  
Lancet 1970, I, 1243-1247.
- 251 - SHERLOCK S. :  
Progress report. Chronic hepatitis.  
Gut. 1974, 15, 581-597.
- 252 - SHULMAN N.R. et BARKER L.F. :  
Virus like antigen, antibody and antigen-antibody complexes in  
hepatitis measured by complement fixation.  
Science 1969, 165, 304-306.
- 253 - SHULMAN N.R., HIRSCHMAN R.S. et BARKER L.F. :  
Ann. Inter. Med. 1970, 72, 257.

- 254 - SIDI S., MICHEL H., PETERS R.L. et REDEKER A.G. :  
L'hépatite chronique persistante. (Etude anatomo-clinique de  
100 malades).  
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1974, 63, 285-295.
- 255 - SOLOWAY R.D., SUMMERSKILL W.H.J., BAGGENSTOSS A.H. et SCHOENFIELD L.J. :  
"Lupoid" hepatitis ; a non entity in the spectrum of chronic active  
liver disease.  
Gastroenterology 1972, 63, 458-465.
- 256 - SOLOWAY R.D., SUMMERSKILL W.H.J., BAGGENSTOSS A.H. et coll. :  
Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic  
active liver disease. A controlled study of treatments and early  
prognosis.  
Gastroenterology 1972, 63, 820-833.
- 257 - STEIN O., FAINARU M. et STEIN Y. :  
Virus like particles in the cytoplasm of the livers of Australia  
antigen carriers.  
Amer. J. Dis. Child. 1973, 123, 313-314.
- 258 - STERNLIES I. et SCHEINBERG I.H. :  
Chronic hepatitis as a first manifestation of Wilson's disease.  
Ann. Intern. Med. 76, 59-64.
- 259 - STOICULESCU P., BITTMAN E., BORDEIANU A., DRAGULESCU N. et NICOLAESCU T. :  
Aspecte ale evolutiei hepatitei cronice.  
Congrès National de Gastroenterology Bucarest, 11-13 octobre 1967.  
Rapport du Congrès, 205-206.
- 260 - SUMMERSKILL W.H.J. :  
Chronic active liver disease re-examined prognosis hopeful.  
Gastroenterology 1974, 66, 450-464.
- 261 - SUTNICK A.I., CERDA J.J., TOSKES P.P., ZAVATONE V.E., LONDON W.T.,  
MILLMAN I. et BLUMBERG B.S. :  
Australia antigen in drug users hepatitis ; influence of metamphetamine.  
Eastern Pennsylvania Meeting, Amer. Coll. of Phys. 1969.
- 262 - STREIFF F. et GILGENKRANTZ S. :  
Chromosomes et auto-anticorps.  
Société Française d'Hématologie, 18 mars 1968.  
Compte rendu de la Presse Med. 1969, I, 27.

- 263 - STRODOR J. et HAUPT H. :  
Prophylactic of post-hepatic liver impairment (post treatment  
results after infectious hepatitis during childhood).  
Ann. Paediat. (Bâle) 1965, 205, 105-111.
- 264 - SUMMERSKILL W.H.J., AMMON H.V. et BAGGENSTOSS H.D. :  
Treatment of chronic hepatitis.  
In the Liver and its Diseases 1974, 216-226.
- 265 - THALER H. :  
The Natural History of Chronic hepatitis.  
In the Liver and its Diseases 1974, 207-215.
- 266 - THOMAS M., ROSNER D., NUSINOVICI V. et CAROLI J. :  
Essai de classification, évolution et éléments du pronostic des  
hépatites chroniques.  
Premiers résultats d'une étude portant sur 100 cas.  
Ann. Med. Int. 1972, 123, 107-117.
- 267 - THOMAS M. et HECHT Y. :  
L'hépatite chronique : problèmes actuels.  
La Nouv. Presse Med. 1972, I, n° 9.
- 268 - THOMAS M. :  
Med. et Chir. Digest. 1973, 2, 323.
- 269 - TISDALE W.A. :  
Sub-acute hepatitis.  
N. Engl. J. Med. 1963, 268, 85-89, 138-142.
- 270 - TRAD J. et PARAF A. :  
Les formes chroniques de l'hépatite virale.  
Rev. Med. 1968, 113-122.
- 271 - TRIGER D.R., KURTZ J.B., Mac CALLUM F.O., WRIGHT R. :  
Raised antibody titres to measles and rubella viruses in chronic  
active hepatitis.  
Lancet 1972, I, 665.
- 272 - UROWITZ M.B., KOEHLER B.E. :  
Lupoid hepatitis and H.A.A.  
Lancet 1971, I, 1014-1015.
- 273 - VAN WAES L., SEGERS J., VAN EGMOND S., VAN NIMMEN L., BARBIER F. et  
WIEME R. :  
Chronic liver disease and hepatitis B antigen : a prospective study.  
Brit. Med. J. 1974, 444-446.

- 274 - VIDO I., SELMAIR H., WILDHIRT E. et coll. :  
Zur Prognose der chronischen hepatitis I Formen und Entwicklungsstadien.  
Dtsch. Med. Wochenschr 1969, 2, 2215-2220.
- 275 - VISCHER T.L. :  
Australia antigen and auto-antibodies in chronic hepatitis.  
Brit. Med. J. 1970, 2, 695-698.
- 276 - WACKA W., RIORDAN J., SNODGRASS P., CHANG L., MORSE L., O'BRIEN T.  
and REDDY W. :  
The holy cross hepatitis outbreak.  
Arch. Intern. Med. 1972, 130, 357-360.
- 277 - WALKER J.G., DONIACH D., ROITT J.M. et SHERLOCK S. :  
Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis.  
Lancet 1965, I, 827-831.
- 278 - WALKER G., DONIACH D. :  
Antibodies and immunoglobulins in liver disease.  
Gut. 1968, 9, 266.
- 279 - WASERSTEIN M., PAULOTSKY M., BORDOLI M., PERI L. et FALCONI L.M. :  
La P.B.F. comme critère de guérison de l'hépatite aiguë.  
Rev. Int. Hepat. 1968, 18, 475-486.
- 280 - WEWALKA F. :  
Clinical course of Viral Hepatitis.  
Clinics in Gastroenterology May 1974, Vol. 3, n° 2, 355-376.
- 281 - WHEELER H.O., MELTZER J.I. et BRADLEY S.E. :  
Biliary transport and hepatic storage of sulphobromothalein  
sodium in the unanesthetized dog, in normal man and in patients  
with hepatic disease.  
J. Clin. Invest. 1960, 39, 1131-1138.
- 282 - WHITTINGHAM S., MACKAY I.R. et IRWIN J. :  
Autoimmune hepatitis. Immunofluorescence reactions with cytoplasm  
of smooth muscle and renal glomerular cells.  
Lancet 1966, 7451, 1333.
- 283 - WILLOCX R.G. et ISSELBACHER K.J. :  
Chronic liver disease in young people. Clinical features and  
courses in thirty three patients.  
Am. J. Med. 1961, 30, 185-195.

- 284 - WRIGHT R., Mac COLLUM R.W. et KLATSKIN G. :  
Australia antigen in acute and chronic liver disease.  
Lancet 1969, 2, 117-121.
- 285 - WRIGHT R. :  
Australia antigen and smooth muscle antibody in acute and chronic  
hepatitis.  
Lancet 1970, I, 521-522.
- 286 - WROBLEWSKI F. :  
Arch. Intern. Med. 1957, 100, 635.
- 287 - YEUNG LAIWAH A.A.A., CHAUDHURI A.K.R. et ANDERSON J.R. :  
Lymphocyte transformation and leucocyte migration-inhibition  
by Australia antigen.  
Clin. Exp. Immunol. 1973, 15, 27-34.







